



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS

ENFERMEDAD PERIODONTAL POR *PORPHYROMONA GINGIVALIS* Y SU ASOCIACIÓN CON ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES DE LA CONSULTA DE REUMATOLOGÍA DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

Presenta

Paulina Yuridia Guerrero Cristerna

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA**

ASESOR

Dr. Víctor Adán Gallaga Gutiérrez

Aguascalientes, Ags. Febrero del 2015



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

PAULINA YURIDIA GUERRERO CRISTERNA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“ENFERMEDAD PERIODONTAL POR *PORPHYROMONA GINGIVALIS* Y SU ASOCIACIÓN CON ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES DE LA CONSULTA DE REUMATOLOGÍA DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Medicina Interna

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., 30 de Enero de 2015.

DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo



AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'G. Ramirez'.

DRA. GABRIELA RAMIREZ MORALES
JEFA DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA CHMH

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'H. Pérez'.

DR. HUGO PÉREZ CANO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN
MEDICINA INTERNA

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'V. Gallaga'.

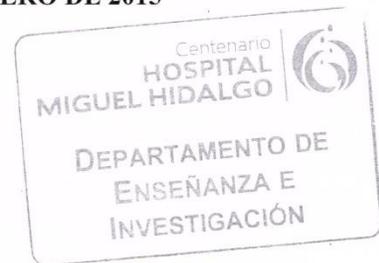
DR. VICTOR ADÁN GALLAGA GUTIERREZ
ASESOR DE TESIS

A large, stylized handwritten signature in black ink, appearing to read 'F. Flores'.

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA CHMH

AGUASCALIENTES, AGS. A ENERO DE 2015

ccp. Jefatura de Enseñanza e investigación CHMH
Archivo





CARTA DE ACEPTACIÓN Y REVISIÓN DE TESIS

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Gabriela', written over a horizontal line.

DRA. GABRIELA RAMIREZ MORALES
JEFA DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA CHMH

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Hugo', written over a horizontal line.

DR. HUGO PÉREZ CANO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN
MEDICINA INTERNA

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over a horizontal line.

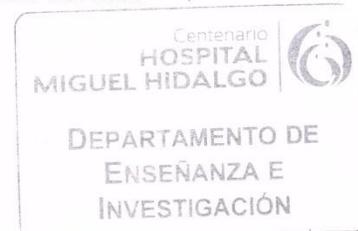
DR. VICTOR ADÁN GALLAGA GUTIERREZ
ASESOR DE TESIS

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over a horizontal line.

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA CHMH

AGUASCALIENTES, AGS. A ENERO DE 2015

ccp. Jefatura de Enseñanza e investigación CHMH
Archivo





CARTA DE ASESORES

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Gabriela'.

DRA. GABRIELA RAMIREZ MORALES
JEFA DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA CHMH

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Hugo Pérez'.

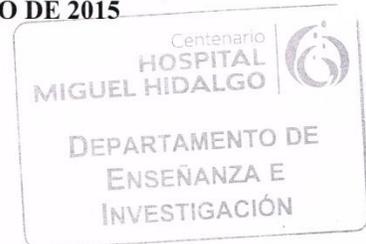
DR. HUGO PÉREZ CANO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN
MEDICINA INTERNA

A large, complex handwritten signature in black ink, appearing to read 'Felipe de Jesús Flores Parkman Sevilla'.

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA CHMH

AGUASCALIENTES, AGS. A ENERO DE 2015

ccp. Jefatura de Enseñanza e investigación CHMH
Archivo



**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI/240/2013
Aguascalientes, Ags., a 11 de Noviembre de 2013

DRA. PAULINA YURIDIA GUERRERO CRISTERNA
RESIDENTE TERCER AÑO DE MEDICINA INTERNA
P R E S E N T E .

Estimada Dra. Guerrero Cristerna:

En cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y la legislación Mexicana vigente en materia de Investigación Clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en reunión extraordinaria del día 08 de Noviembre del 2013, revisó su protocolo de tesis, titulado:

“ENFERMEDAD PERIODONTAL POR PORPHYROMONA GINGIVALIS Y SU RELACIÓN CON ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES DE LA CONSULTA DE REUMATOLOGÍA DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”.

Se evalúa y dictamina su aprobación con las observaciones realizadas durante la presentación.

Agradeceré enviar a este Comité, informes periódicos sobre el avance y reporte final una vez concluido.

ATENTAMENTE


DR. CARLOS A. DOMÍNGUEZ REYES
SECRETARIO TÉCNICO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN DE C. HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

c.c.p. DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN SEVILLA.- Jefe del Dpto. Enseñanza.
DRA. GABRIELA RAMÍREZ MORALES.- Jefa del Dpto. Medicina Interna.
DR. HUGO PÉREZ CANO.- Prof. Titular del Posgrado de Medicina Interna.
DR. VICTOR ADAN GALLAGA GUTIÉRREZ.- Asesor principal de tesis.

CADR/cjg*



AGRADECIMIENTOS

A la Lic. Elizabeth Olvera Herrera, jefa del Laboratorio Clínico del Centenario Hospital Miguel Hidalgo por las facilidades prestadas.

Al Lic. César Adame Álvarez, del departamento de Bacteriología de nuestro laboratorio, por el interés en nuestro trabajo, así como por las facilidades prestadas.

A la Lic. en Odontología, Gisela Oyuki Chávez, por su valioso tiempo y ayuda para la evaluación de los pacientes y la toma de las muestra, sin cuya ayuda desinteresada, este estudio no hubiese sido posible.

Igualmente, al Dr. Carlos Domínguez Reyes, por la asesoría técnica y estadística brindada, pero sobretodo, por la confianza que demostró en mi persona desde un inicio, motivándome a ser mejor residente y mejor persona.

A todo el equipo de Medicina Interna del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, pues todos y cada uno han aportado a mi formación académica en formas muy apreciadas por mí.

Y finalmente, y de forma muy entrañable, al Dr. Víctor Adán Gallaga Gutiérrez, por la confianza y la asesoría otorgada, pero sobretodo, por ser para mí un mentor personal, un amigo, una invitación viviente a ser un excelente médico, pero más aún, excelente persona.

DEDICATORIAS

A mis padres, Ing. José Raúl Guerrero Esparza y María de Jesús Cristerna Rodríguez, a quienes amo profundamente y debo todo lo que tengo y lo que soy.

A mis hermanos, Carolina y Raúl Adrián, por su apoyo y cariño incondicional.

A mi compañero de vida, Alejandro Carlos Cornejo Arriaga, por enseñarme que puedo lograr mucho más de lo que me sabía capaz, y por demostrarme que, al final del día, el amor sigue siendo lo más importante.

A Dios, quien siempre me ha acompañado.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	1
ÍNDICE DE TABLAS	3
ÍNDICE DE FIGURAS	4
ACRÓNIMOS	5
RESUMEN	6
ABSTRACT.....	7
INTRODUCCIÓN	8
CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO.....	9
1.1 Antecedentes	9
1.2 Caracterización de Porphyromona gingivalis (PG).....	10
1.3 La enfermedad periodontal	12
1.4 La relación entre artritis reumatoide y enfermedad periodontal por Porphyromona gingivalis	13
CAPÍTULO II. METODOLOGÍA	16
2.1. Justificación.....	16
2.2. Hipótesis.....	16
2.3. Objetivo.....	16
2.4 Tipo de estudio y diseño	17
CAPITULO III. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS	18
3.1. Pacientes (definición de universo)	18
3.1.1. Selección de casos y controles	18
3.2 Estimación del índice de necesidad de tratamiento periodontal y toma de muestras de la placa dental subgingival	19
3.3. Siembra y cultivo de las muestras	19
3.4. Identificación bacteriológica.....	20
3.5. Análisis estadístico.....	20

RESULTADOS	21
DISCUSION	24
CONCLUSIÓN.....	28
GLOSARIO	29
BIBLIOGRAFÍA	32
ANEXOS	36



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características generales de la muestra estudiada.	21
Tabla 2. Resultados de evaluación periodontal.	22
Tabla 3. Resultados de la toma de cultivos del surco gingival.	22
Tabla 4. Resultados de prueba de independencia entre variables.....	23



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. División en sextantes de la cavidad oral.12



ACRÓNIMOS

AAP – American Academy of Periodontology

ACPA – Autoanticuerpo contra proteínas citrulinadas

ACR – American Collegue of Rheumatology

AR – Artritis Reumatoide

CPITN – Índice de necesidad de atención periodontal en la comunidad

EULAR – European League Against Rheumatism

FARMES – Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (plural)

HLA – Sistema mayor de histocompatibilidad

IL-1 – Interleucina 1

IL-6 – Interleucina 6

MMPS – Metaloproteinasas

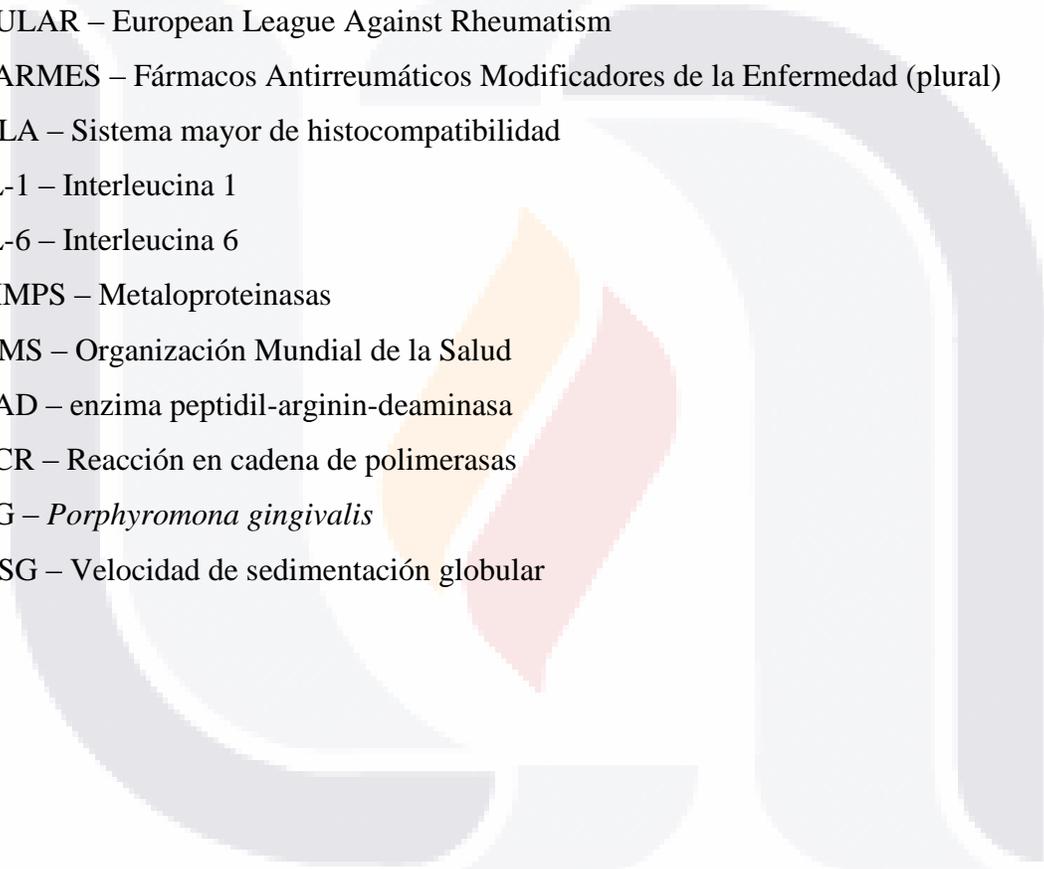
OMS – Organización Mundial de la Salud

PAD – enzima peptidil-arginin-deaminasa

PCR – Reacción en cadena de polimerasas

PG – *Porphyromona gingivalis*

VSG – Velocidad de sedimentación globular



RESUMEN

Objetivos: 1. Estimar la prevalencia de enfermedad periodontal por *Porphyromona gingivalis* en pacientes con artritis reumatoide, 2. Estudiar la asociación entre la severidad de la enfermedad periodontal y la artritis reumatoide.

Métodos: se midió la profundidad de los sacos gingivales de pacientes con artritis reumatoide (n = 20) y controles sanos (n = 9) con sondas periodontales de la OMS, y se tomó cultivo de las bolsas gingivales correspondientes a las piezas dentales más afectadas en los 29 pacientes. Se realizó cultivo para anaerobios con búsqueda específica de *Porphyromona gingivalis*.

Resultados: se encontró que el 100% de paciente con artritis reumatoide presentaban enfermedad periodontal, mientras que estuvo presente en 88% de los controles. Se estimó una prevalencia de enfermedad periodontal por *Porphyromona gingivalis* en pacientes con artritis reumatoide de 15%. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de enfermedad periodontal y *Porphyromona gingivalis*. Sin embargo, la severidad de la enfermedad periodontal, expresada en la profundidad de los sacos gingivales, fue significativamente mayor en pacientes con artritis reumatoide, independientemente de la presencia o ausencia de la bacteria en estudio.

Conclusiones: en este estudio, la prevalencia de enfermedad periodontal por *Porphyromona gingivalis* en pacientes con artritis reumatoide fue de 15%. Con respecto a la literatura, la presencia de enfermedad periodontal en controles sanos fue mayor a lo esperado. Sin embargo, la severidad de la enfermedad periodontal fue significativamente mayor en pacientes con artritis reumatoide.

ABSTRACT

Objectives: 1. To estimate the prevalence of periodontal disease by *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis; 2. To study the association between the severity of periodontal disease and rheumatoid arthritis.

Methods: the depth of the gingival crevice in patients with rheumatoid arthritis (n = 20) and healthy controls (n = 9) was measured with OMS periodontal probe, then we took culture samples of gingival crevice of the most affected teeth. Anaerobic cultures was performed in order to search for *Porphyromonas gingivalis*, specifically.

Results: We found that 100 % of patients with rheumatoid arthritis had periodontal disease, whereas it was present in 88 % of the controls. The prevalence of periodontal disease caused by *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis was estimated in 15 %. No statistically significant association between the presence of periodontal disease and *Porphyromonas gingivalis* was found. However, the severity of periodontal disease, as expressed in the depth of the gingival pockets, was significantly higher in patients with rheumatoid arthritis, regardless of the presence or absence of the bacteria in study.

Conclusions: In this study, the prevalence of periodontal disease caused by *Porphyromonas gingivalis* in rheumatoid arthritis patients was 15%. With respect to previous data, the presence of periodontal disease in healthy controls was greater than expected. However, the severity of the periodontal disease was significantly higher in patients with rheumatoid arthritis when compared to control subjects.

INTRODUCCIÓN

En años recientes se ha renovado el interés mundial por la investigación y estudio de la presencia de enfermedad periodontal y su relación con enfermedades sistémicas. Esta relación, si bien se describió desde hace más de 100 años, no fue sino hasta hace aproximadamente treinta años que se reinició su estudio, encontrando mayor prevalencia de enfermedad periodontal en síndromes coronarios agudos y diabetes, principalmente.¹

Por otro lado, una vez que se demostró el carácter autoinmune de la artritis reumatoide al identificarse los anticuerpos citrulinados se desarrollaron varios trabajos que han llevado a la identificación de la *Porphyromona Gingivalis* (PG) como única bacteria de la cavidad oral capaz de citrulinizar proteínas,^{2,3} y ya se cuentan a la fecha con varios trabajos científicos donde se identifica una probable relación etiológica entre la infección periodontal por esta bacteria y el desarrollo de la artritis reumatoide.^{2,3} No sólo se ha relacionado con el desarrollo de la enfermedad sino con la mayor gravedad de la misma, deteriorando la calidad de vida de los pacientes y aumentando los costos sociales y económicos de la artritis reumatoide.⁴

CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes

El concepto que asocia la presencia de infección e inflamación de la cavidad oral con otras patologías sistémicas, como diabetes y artritis reumatoide, no es reciente, e inicialmente se le conoció como "teoría de la infección focal".^{1,5} En 1674, Leeuwenhoek describió el hallazgo de microorganismos con un microscopio rudimentario analizando muestras de raspado dental, posteriormente en 1879, Willoughby D. Miller propuso el papel etiopatogénico de los microorganismos orales en el desarrollo de enfermedades en órganos distantes de la cavidad oral, como abscesos cerebrales, enfermedades pulmonares, gastrointestinales e infecciosas. Poco a poco se fue popularizando este concepto y otros investigadores como William H. Duke, quien publicó un artículo en *The Lancet* donde se desarrollaba el papel de la sepsis oral como causa de enfermedad sistémica, siguieron esta línea de investigación. Poco a poco, la remoción parcial o total de la dentadura en la prevención o tratamiento de diversas enfermedades crónicas y degenerativas, se convirtió en una práctica habitual.² En este punto, se consideró que los tejidos blandos de la cavidad oral constituían un foco séptico, y que por ende favorecían la respuesta inflamatoria sistémica, es decir, favorecían un estado de inflamación crónica.¹

Hacia 1938 la teoría de la infección oral como causante de enfermedades sistémicas prácticamente se olvidó hasta principios de la década de 1990, cuando empezaron a aparecer reportes sobre el alto índice de enfermedades orales tales como gingivitis y periodontitis en pacientes que ingresaban a los servicios de urgencias con eventos coronarios agudos. A partir de entonces, se ha centrado nuevamente la atención en la interrogante sobre si existe o no una relación entre enfermedad oral y enfermedades sistémicas. En los últimos treinta años se han realizado múltiples estudios, tanto por parte de médicos como de odontólogos, y cada vez más parecen multiplicarse los datos que apoyan esta teoría.^{5,9}

Actualmente, el concepto de Infección Focal se basa en la relación existente entre periodontitis crónica y enfermedades sistémicas. La enfermedad periodontal corresponde a un grupo de enfermedades inflamatorias que afectan al periodonto, el cual está constituido por la encía, el ligamento periodontal, el cemento y finalmente el hueso alveolar. La Periodontitis (PO) se caracteriza por una pérdida de inserción entre el ligamento periodontal y el cemento con la consecuente formación de bolsas periodontales, resorción de hueso alveolar, recesión gingival, migración dental, formación de abscesos y, finalmente, pérdida de la pieza dentaria.^{1,10}

En condiciones normales, se estima que en 1 mm cúbico de placa gingival se encuentran presentes más de 10⁸ UFC bacterianas (más de 400 especies). En pacientes sanos, la microbiota oral y la respuesta inmunológica local se encuentran en equilibrio, lo cual permite el mantenimiento de la integridad periodontal. Sin embargo, modificaciones de las condiciones medioambientales y/o deficiencias inmunológicas del huésped pueden alterar este equilibrio y generar enfermedad gingival o periodontal. Los agentes bacterianos que se asocian más frecuentemente a enfermedad periodontal son; *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Campylobacter rectus*, y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, entre otros.^{6,7}

1.2 Caracterización de *Porphyromona gingivalis* (PG).

Es un bacilo corto o cocobacilo, que mide de 0.5 - 0.8 μm x 1 - 3.5 μm , anaerobio estricto, no móvil, asacarolítico, gram negativo, considerado un comensal en la cavidad oral. Forma colonias uniformes de tonalidad verdosas, o bien pardas ó negras debido a la hemina que almacena en la superficie celular. Su pared celular presenta en la membrana externa las endotoxinas, son organismos capsulados, no esporulados, sin flagelos y poseen abundantes fimbrias de diferentes tipos. A nivel superficial presenta vesículas que contienen una variedad de enzimas que juegan un rol importante en su virulencia.^{1,7,8}

Algunos de los tipos de *Porphyromonas* poseen actividad proteolítica, otros son relativamente no proteolíticos. Los principales productos de fermentación son n-butilato, propionato y acetato, y en menor cantidad isovalerato, isobutilato, succinato y fenilacetato, los cuales son los responsables de la halitosis asociada con infecciones orales.^{1,8,9}

Porphyromona gingivalis (PG) es un colonizador secundario, comensal del surco gingival, que se transmite por contagio o transmisión de la saliva principalmente. Su capacidad de adherirse le permite dar el primer paso en la colonización del surco, puede adaptarse e invadir las células epiteliales en minutos, pudiendo replicarse dentro de ellas y diseminarse a las células vecinas. Esta característica de invasión celular, le permite evadir las defensas del huésped. También cuenta con capacidad para degradar componentes del surco gingival, ligamento periodontal y hueso alveolar; alterar la respuesta innata y respuesta específica del huésped. Por otra parte la respuesta del huésped, ante la presencia de esta bacteria, activa una diversidad de mecanismos que pueden incrementar el proceso inflamatorio, haciendo crónico el proceso de destrucción del periodonto.^{7, 10}

PG es un microorganismo anaeróbico estricto, que se encuentra predominantemente en las bolsas periodontales, específicamente en el biofilm subgingival. Por lo tanto la muestra para su aislamiento se toma del biofilm subgingival con diferentes instrumentos, como curetas, cintas o conos de papel de periodoncia. Estos conos se insertan dentro del surco periodontal, luego se pasa a un medio de transporte como VMGA-III, BHI o Tioglicolato, y posteriormente se pasa a un medio enriquecido como Agar sangre suplementado o medio selectivo Agar Columbia. Se incuba a 37 °C por 7 a 14 días, en condiciones de anaerobiosis (cámara o sobres de anaerobiosis). Después de ese tiempo, la lectura de las colonias permite su reconocimiento por las siguientes características: tamaño de 1-2 mm, forma redonda, convexa y pigmentación que va de marrón a negro. La tinción de Gram corresponderá a una morfología cocobacilar de 0.5x1-2 um y será negativa. Para la identificación final se pueden utilizar pruebas bioquímicas específicas o test serológicos tipo ELISA, así como la prueba de fluorescencia negativa con UV.¹¹ En estudios comparativos entre diferentes métodos de detección, la sensibilidad para el cultivo bacteriológico fue 61-79% con especificidad entre 50-62%, mientras que para las pruebas con detección de DNA la

sensibilidad fue de 90-96% y la especificidad de 83 a 92%.¹² Es por ello que las pruebas con base en la biología molecular son muy utilizadas en la actualidad por su alto porcentaje de especificidad y sensibilidad.

1.3 La enfermedad periodontal

Para conocer la prevalencia de enfermedad periodontal en una población determinada, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en asociación con la Academia Americana de Periodoncia (AAP) han desarrollado un modelo de tamizaje para detección de la misma, el cual se conoce como Índice de Necesidad de Atención Periodontal en la Comunidad (CPITN, por las siglas en inglés). Dicho índice, si bien no sustituye el minucioso procedimiento que realiza el especialista, se ha transformado en una herramienta excelente para realizar un examen periodontal básico y de esta manera, identifica a los pacientes que requieren tratamiento periodontal. Para obtener este índice, se procede a valorar la profundidad de las bolsas gingivales, considerando patológica toda bolsa gingival con profundidad mayor a 3.5 mm. No se estudian todas las piezas dentarias, sino que se divide la cavidad oral en sextantes (ver Figura 1) y de cada sextante se valoran ciertas piezas, escogidas en base a su aparición en el tiempo dentro del proceso normal de dentición.

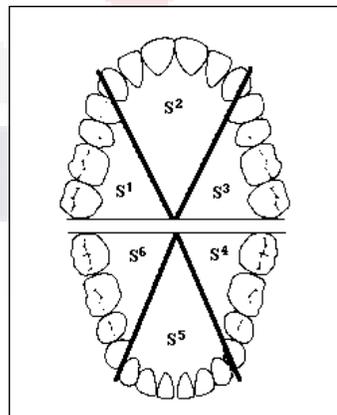


Figura 1. División en sextantes de la cavidad oral.

En caso de que la profundidad de las bolsas sea menor a 3.5 mm, se registra si hay gingivorragia al sondaje, así como la presencia de sarro u obstrucciones de las bolsas. Se

considera que en bolsas mayores de 3.5 mm, la presencia de gingivorragia u obstrucciones no aporta mayor información. En todos los casos, se determina la presencia y severidad de enfermedad periodontal por la profundidad de la mayor bolsa o saco medido, pues el tratamiento deberá ser incluir siempre el tratamiento de las piezas más afectadas.¹³

1.4 La relación entre artritis reumatoide y enfermedad periodontal por *Porphyromona gingivalis*

Hasta el momento, existen estudios epidemiológicos que han establecido una asociación entre periodontitis crónica y padecimientos sistémicos como síndromes isquémicos coronarios, diabetes, osteoporosis, síndrome metabólico, enfermedades neurodegenerativas, y artritis reumatoide.^{2,14} La artritis reumatoide y la periodontitis crónica y agresiva son enfermedades inflamatorias crónicas caracterizadas por una alteración de la respuesta inflamatoria e inmune.^{15,16} La intensa secreción de mediadores proinflamatorios resulta en una grave destrucción de la membrana sinovial articular y del periodonto, respectivamente. Durante las últimas dos décadas se ha identificado una relación entre la artritis reumatoide y la periodontitis y numerosos estudios demuestran una elevada frecuencia de periodontitis en pacientes con artritis reumatoide en comparación con sujetos sin artritis reumatoide¹⁷.

La artritis reumatoide es una poliartritis inflamatoria crónica de origen autoinmune y causa multifactorial, que se caracteriza por sinovitis, depósito de fibrina, daño del cartílago, erosión del hueso subcondral e inflamación del tejido blando articular. Tiene una incidencia mundial del 1% y cursa con eritrosedimentación (VSG) y proteína C reactiva elevadas y anticuerpos específicos (factor reumatoide, anticuerpos contra proteínas citrulinadas y antinucleares). La etiología de esta enfermedad es multifactorial y la patogenia aún no está bien establecida. Sin embargo, está comprobado que la presencia de autoanticuerpos contra proteínas citrulinadas (ACPA) es altamente específica de la AR. 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 stress que aumentan el riesgo de padecer artritis reumatoide.¹⁸

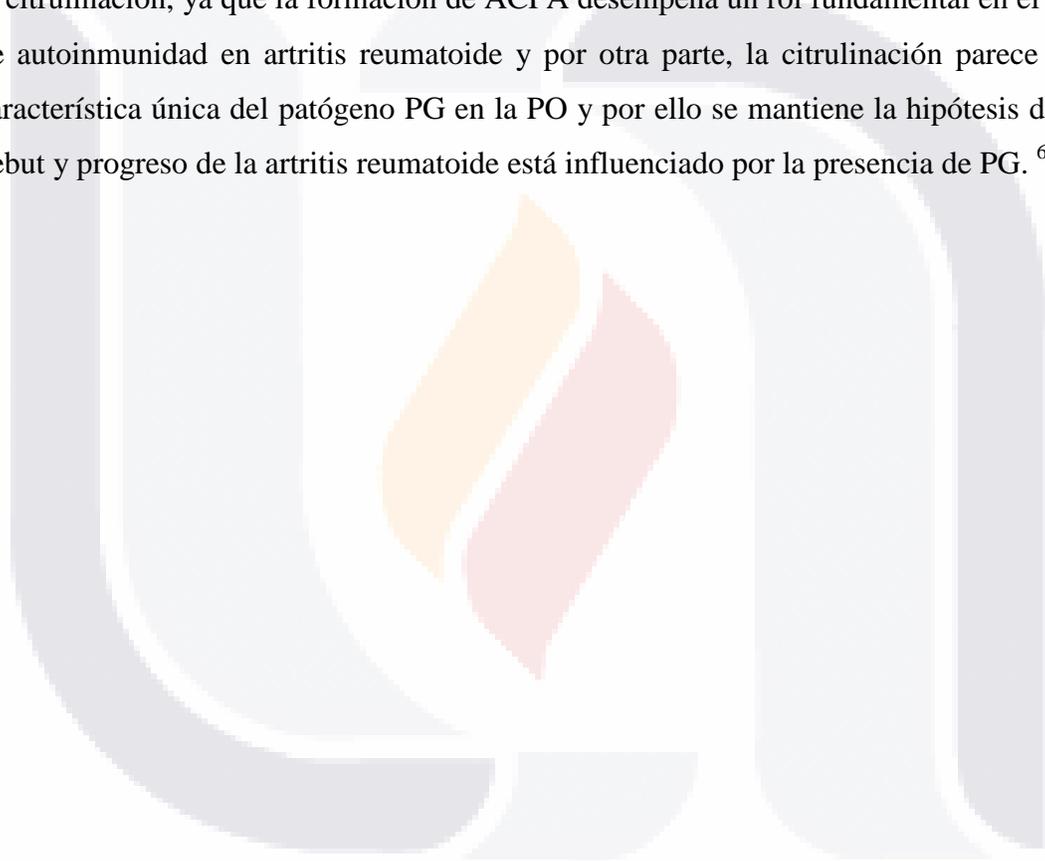
Por otro lado, la Periodontitis (PO) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza infecciosa y causa multifactorial. Afecta del 10 al 60 % de la población adulta. Consiste en inflamación de la gingiva (gingivitis) e infección bacteriana del periodonto, cursa con destrucción del tejido de soporte del diente, puede ser crónica (lentamente progresiva) o agresiva (altamente destructiva). Los signos clínicos de la PO son: hemorragia gingival, bolsas periodontales profundas, ya en un estado más avanzado hay movilidad dental con pérdida de la pieza dental como resultado final, debido a la extensa pérdida del hueso alveolar. Constituye la principal causa de pérdida dental en los mayores de 35 años de edad. 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 interleucina 6 (IL 6), las cuales llevan a un intenso daño tisular mediado por enzimas destructoras de colágeno como las metaloproteinasas (MMPs).^{19,20}

La posible relación etiopatogénica entre artritis reumatoide y PO se explica, entre otras cosas, por la citrulinación de péptidos (modificación de residuos de arginina en citrulina) y con ello, en el desarrollo de anticuerpos contra proteínas citrulinadas. La bacteria PG es un microorganismo Gram negativo, se le considera el más importante en el desarrollo de PO, pero además es la única bacteria que expresa la enzima peptidyl arginin deaminasa (PAD), responsable del proceso de citrulinación.^{7, 21} Por ello, se ha sugerido que la infección con PG podría acelerar el inicio y progreso de la artritis reumatoide facilitando la presentación de autoantígenos y la expresión de autoanticuerpos contra péptidos citrulinados (ACPA), mismos que son específicos y casi exclusivos de la artritis reumatoide.^{4, 22, 23}

La prevalencia de PG en la periodontitis severa es de 70% y es muy poco frecuente en sujetos sin PO. La única enzima PAD procarionta que puede citrulinar proteínas ha sido identificada en la PG. Esta enzima puede citrulinar, además de proteínas bacterianas, proteínas humanas incluyendo el fibrinógeno y la alfa-enolasa.^{20, 22, 23}

En un estudio de casos y controles publicado recientemente en población de Taiwán, se identificó la historia de enfermedad periodontal, previo al diagnóstico de artritis reumatoide, como un antecedente con asociación significativa para el desarrollo ulterior de artritis reumatoide. Además, la severidad reportada de la enfermedad periodontal parece correlacionar con la gravedad de la artritis reumatoide desarrollada después.¹⁵

Actualmente se considera que ambas patologías, artritis reumatoide y PO, están unidas por la citrulinación, ya que la formación de ACPA desempeña un rol fundamental en el proceso de autoinmunidad en artritis reumatoide y por otra parte, la citrulinación parece ser una característica única del patógeno PG en la PO y por ello se mantiene la hipótesis de que el debut y progreso de la artritis reumatoide está influenciado por la presencia de PG.^{6,16,17,24}



CAPÍTULO II. METODOLOGÍA

2.1. Justificación

Los pacientes con Artritis Reumatoide que han mostrado pobre respuesta a tratamiento convencional con fármacos modificadores de la enfermedad (FARMES) de la consulta de Reumatología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, pueden verse beneficiados al mejorar el curso clínico de la enfermedad y respuesta al tratamiento una vez que se haya identificado y tratado la enfermedad periodontal por *Porphyromona Gingivalis*.

2.2. Hipótesis

- Hipótesis alterna: Existe una relación entre la enfermedad periodontal por *Porphyromona Gingivalis* y la Artritis Reumatoide respecto a pacientes controles.
- Hipótesis nula: No existe una relación entre la enfermedad periodontal por *Porphyromona Gingivalis* y la Artritis Reumatoide respecto a pacientes controles.

2.3. Objetivo

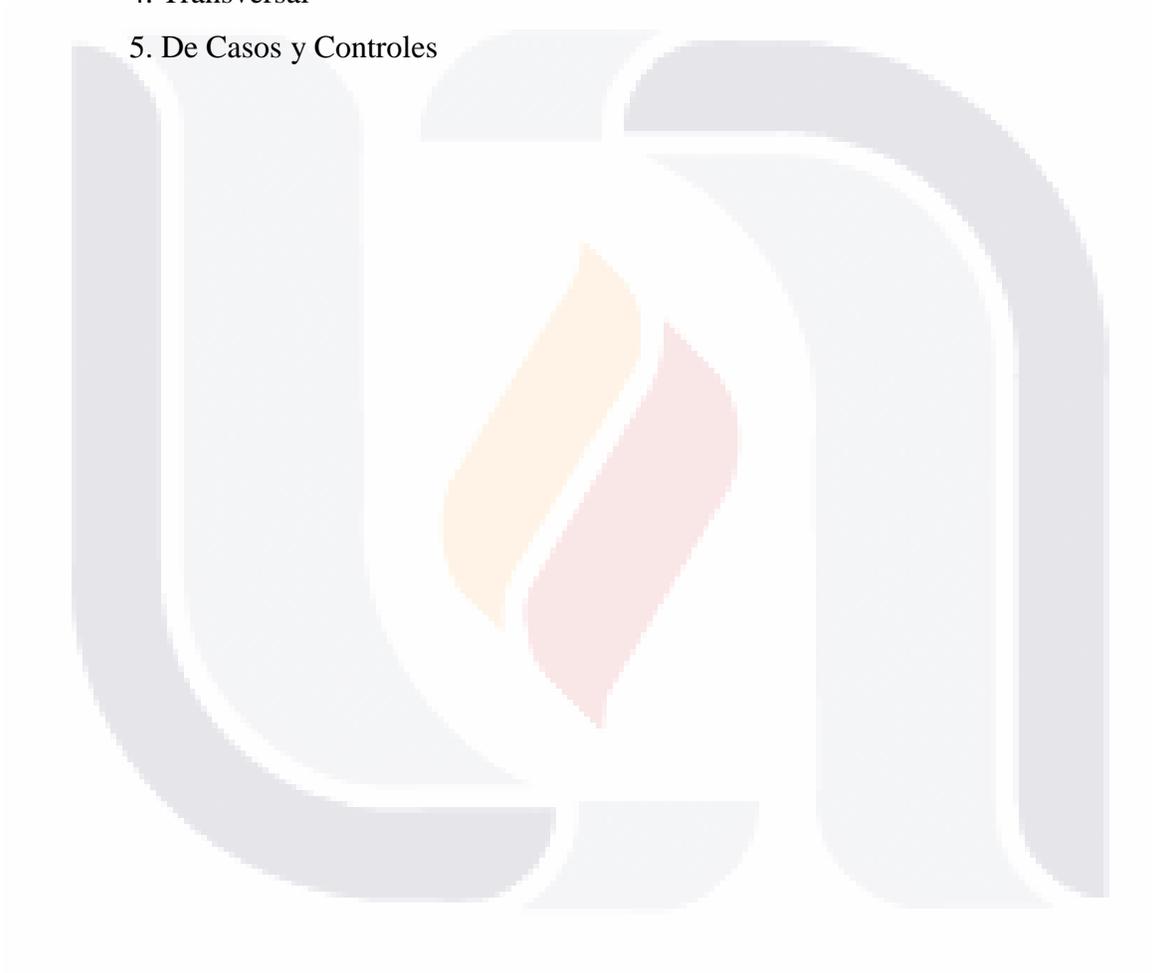
Los objetivos de este estudio son los siguientes:

1. Determinar la prevalencia de enfermedad periodontal por *Porphyromona Gingivalis* en pacientes con Artritis Reumatoide de la clínica de Artritis Reumatoide del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
2. Estudiar la asociación entre la severidad de la enfermedad periodontal y la presencia de Artritis Reumatoide.

2.4 Tipo de estudio y diseño

Las características de este estudio son las siguientes:

1. No experimental
2. Analítico
3. Observacional
4. Transversal
5. De Casos y Controles



CAPITULO III. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. Pacientes (definición de universo)

Para la realización de este estudio se seleccionaron pacientes que acuden a consulta de Reumatología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

3.1.1. Selección de casos y controles

Para la selección de los pacientes que se consideraron como Casos se tomaron los siguientes criterios de inclusión: a) pacientes mayores de 16 años de edad, b) pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide según los criterios diagnósticos del American College of Rheumatology en conjunto con la European League Against Rheumatism (EULAR) del 2010, c) aceptación y firma del consentimiento informado; como criterios de exclusión se consideró a pacientes menores de 16 años de edad, pacientes que no cumplieron con los criterios diagnósticos de ACR/EULAR y pacientes que rechacen participar, como criterio de eliminación se consideró únicamente a aquellos que no completaron el protocolo.

Para la selección de los pacientes que se consideraron como Controles se tomaron los siguientes criterios de inclusión: a) pacientes mayores de 16 años de edad, b) pacientes sin diagnóstico de enfermedades crónicas o degenerativas, c) aceptación y firma de consentimiento informado. Se excluyeron pacientes menores de 16 años de edad y se eliminaron aquellos pacientes que habiendo aceptado participar no completaron el protocolo.

Para cada paciente se registraron los siguientes datos:

- Tiempo de evolución de la Artritis Reumatoide (excepto en el caso de los controles sanos)
- Tratamiento actual
- La profundidad en milímetros de la bolsa o saco gingival mayor encontrado.

3.2 Estimación del índice de necesidad de tratamiento periodontal y toma de muestras de la placa dental subgingival

Se envió a valoración periodontal a todos los pacientes que participaron en el estudio (casos y controles). El odontólogo hizo una valoración del estado de salud oral de cada paciente y determinó en cuales piezas dentales se tomaron las muestras.

Una vez seleccionados los dientes para tomar las muestras, con una torunda de algodón se eliminó cuidadosamente la placa gingival de la zona. Enseguida, con una sonda periodontal de punta redonda y con las marcas estándar establecidas por la OMS (11.5, 8.5, 5.5, 3.5 mm) para este fin, se procedió a medir la profundidad de las bolsas periodontales. Una vez identificadas y registradas las profundidades en mm, se procedió a tomar la muestra con conos de papel de endodoncia número 30, colocándolos cuidadosamente dentro del saco periodontal, procurando no perforar el fondo, durante 15 a 20 segundos. Al retirar los conos se introducían rápidamente en tubos de medio de transporte con tioglicolato. Las muestras fueron llevadas al laboratorio de microbiología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo para ser procesadas dentro de un plazo máximo de 3 horas posteriores a la toma de las mismas. La cantidad de muestras de un mismo paciente fue variable entre 3 y 10, en relación a la cantidad de piezas dentales afectadas, y su número fue determinado por el juicio clínico del odontólogo.

3.3. Siembra y cultivo de las muestras

Una vez que se recibían las muestras en el laboratorio se pasaban a un medio de cultivo tipo BACTEC específico para anaerobios (BACTEC™ Plus Anaerobic/F Medium). Posteriormente, se cultivaron en agar gelosa sangre para anaerobios. Se identificaron los cultivos positivos en base a la morfología característica de las colonias de PG y, en estos casos, se confirmaba mediante tarjetas de identificación para anaerobios (Biomerux, API 20A), las cuales son específicas para anaerobios, incluyen el grupo *Porphyromonas spp.* y dan un resultado en 24-48 horas.

3.4. Identificación bacteriológica

La identificación de colonias de PG se realizó mediante análisis de la morfología colonial (macroscópico) y de la morfología celular (microscópico). Las colonias de PG, cuando crecen en una superficie de agar sangre, son inicialmente blanquecinas para luego colorearse en un tono crema. A los 4 a 8 días, estas colonias oscurecen tornándose color rojo profundo, verde oscuro o negro, desde su borde hacia el centro, lo cual se correlaciona con la concentración de protoheme en la pared celular. Así, de acuerdo a las características coloniales descritas para PG, aquellas colonias negras, verdosas o pardas muy oscuras, redondas, convexas, brillantes y lisas, se considerarán como positivas. También se realizará un análisis morfológico de las células que forman la colonia, mediante frotis y tinción de Gram. Observadas al microscopio, con lente de inmersión, las células de PG aparecen como bacilos cortos Gram negativo. Se tuvo el resultado definitivo de cada cultivo entre 4 y 6 semanas después de la toma de las muestras.

3.5. Análisis estadístico

Se estudió la relación entre variables categóricas o cualitativas, para lo cual se utilizaron pruebas de independencia de la estadística inferencial, siendo necesario tomar valores del Test exacto de Fisher para evitar sobrestimación de las relaciones entre variables, esto debido al número pequeño de la muestra. Para el análisis estadístico se utilizará el programa SPSS en su versión 22.0.

RESULTADOS

Pacientes

Durante un periodo de 3 meses, en la consulta de Reumatología se invitó a participar a pacientes con artritis reumatoide al azar, explicándoles el objetivo y métodos del estudio, y se ingresaron al estudio aquellos que aceptaron hacerlo, previa firma de consentimiento informado (formato anexo). Posteriormente, durante un periodo de 30 días, se invitó a participar a personas sanas como controles, siempre que se cumplieran con los criterios necesarios. Se recogieron los datos de un total de 29 pacientes, de los cuales 20 correspondieron a pacientes con artritis reumatoide previamente conocida y 9 a pacientes sin enfermedad crónica conocida.

Las características generales de la población estudiada se muestran en el siguiente tabla (ver Tabla 1):

Tabla 1. Características generales de la muestra estudiada.

	Pacientes con AR	Controles	General
Número	20	9	29
Femenino (%)	19	4	23 (79.31%)
Masculino (%)	1	5	6 (20.68%)
Edad en años (media)	46.65	38.44	44.10
Nivel estudios			
Ninguno	2	0	2
Básica	12	0	12
Media	6	1	7
Superior	0	8	8
Tabaq. activo (%)	7	3	10 (34.48%)
Duración AR (años)	4.75	0	NA
FARMES			
Uno	5	NA	NA
Dos	11	NA	NA
Tres ó más	4	NA	NA

Evaluación Periodontal.

Se considera que la profundidad máxima del surco o saco gingival en personas sanas es de hasta 3.5 mm, de acuerdo con la Asociación Americana Dental y la Academia Americana de Periodoncia. De acuerdo con esto, la presencia de surcos gingivales mayores indica indirectamente la presencia de daño periodontal. En este sentido, y considerando como patológicas aquellas mediciones mayores a 3.5 mm se obtuvo lo siguiente (ver Cuadro 2):

Tabla 2. Resultados de evaluación periodontal.

	Pacientes con AR (n=20)	Controles (n=9)
Enfermedad periodontal	20 (100%)	8 (88.88%)
Profundidad surco gingival (mm)		
Promedio	6.35	4.0
Máxima	8.0	5.0

Cultivos

Mediante la técnica ya descrita en el capítulo de Métodos, se obtuvieron los siguientes resultados en los cultivos de toda la muestra estudiada (ver tabla 3):

Tabla 3. Resultados de la toma de cultivos del surco gingival.

	Pacientes con AR	Controles
Porphyromona spp.	3	0
Otros *	17	9

* Incluye Estreptococo del grupo alfa hemolítico, así como del grupo Viridians.

Análisis de los datos obtenidos.

Una vez se tuvieron los datos ya comentados, se estudió la relación entre variables mediante pruebas de independencia para variables cualitativas, y debido al número reducido de muestra se utilizó Test exacto de Fisher en la mayoría de las pruebas. Se consideró un valor de $p < 0.05$ para fines de significancia estadística. Obtuvimos que la

enfermedad periodontal por PG no está relacionada con la presencia de artritis reumatoide; sin embargo, la severidad de la enfermedad periodontal fue significativamente mayor en pacientes con artritis reumatoide.

Tabla 4. Resultados de prueba de independencia entre variables

Relación estudiada	Valor de p
Artritis Reumatoide * <i>Porphyromona Gingivalis</i>	0.532
Artritis Reumatoide * Enfermedad periodontal	0.310
Artritis Reumatoide * Profundidad saco gingival	0.001
Evolución en años AR * <i>Porphyromona Gingivalis</i>	0.706



DISCUSION

A partir de la década de 1990, la teoría de la Infección Focal ha venido recobrando cierta fuerza, sobretodo en relación con enfermedades crónicas como artritis reumatoide, pero también en relación a síndromes coronarios, diabetes tipo 2, diabetes asociada al embarazo, etc. Recientemente se han publicado diversos estudios los cuales parecen demostrar que la artritis reumatoide es un factor de riesgo para padecer PO, y también se le ha asociado con mayores niveles de profundidad al sondaje, pérdida del nivel de inserción clínica y pérdida de piezas dentarias. Al estudiar la asociación entre artritis reumatoide y PO se ha demostrado mayor incidencia, prevalencia, severidad y progresión de periodontitis al compararlos con sujetos sin artritis reumatoide. De forma simultánea, se ha estudiado el papel de los principales microorganismos responsables de la PO en la etiología de la artritis reumatoide; hasta ahora sin poderse demostrar una relación causa-efecto entre la PG y la artritis reumatoide. Sin embargo, se postula que las enzimas PAD que posee la PG pueden iniciar el proceso inflamatorio crónico de la artritis reumatoide.

Prevalencia de Enfermedad Periodontal por Porphyromona Gingivalis en pacientes con Artritis Reumatoide.

Se ha documentado que la prevalencia de PG en la periodontitis severa (en la población general) es de hasta un 70%, y también que la prevalencia de PO en artritis reumatoide va de un 47 a un 52%, dependiendo de la severidad de la PO. Sin embargo, y pese a hacer una revisión exhaustiva e intencionada, no encontramos ningún dato publicado hasta el momento sobre la prevalencia de la PO, específicamente por PG, en pacientes con AR. En nuestro estudio, tres de veinte pacientes con AR tuvieron aislamientos positivos para PG, lo que estima una prevalencia de 15%. Este dato, sin embargo, no puede ser generalizado ni trasladado a otras poblaciones debido al número reducido de pacientes. De igual forma, en nuestro estudio, el 100% de los pacientes con AR presentaron mediciones patológicas de las bolsas gingivales, por tanto, se considera que todos los pacientes con AR en este estudio tenían PO en algún grado. Lo reportado en la literatura señala prevalencias que rondan el

60%, sin embargo habría que señalar que esta estimación depende en gran medida de las herramientas clínicas que se utilicen para determinar la presencia clínica de PO. Incluso, al utilizarse herramientas como la observación de sarro o gingivorragia, pudiera considerarse poco fiable y operador-dependiente. También es importante señalar, que conforme a lo revisado en la literatura, la prevalencia de PO suele reportarse evidentemente mayor en grupos con artritis reumatoide, sin embargo, en este estudio sobresale que el 88.88% de los pacientes controles también tuvieron mediciones patológicas de las bolsas o sacos gingivales. De acuerdo con esto, en este estudio, no puede considerarse que la PO tenga asociación con artritis reumatoide.

A este respecto, cabe hacer algunas anotaciones sobre la sensibilidad del método de aislamiento bacteriano utilizado: la mayoría de los estudios publicados en revistas científicas reconocidas utilizaron la caracterización de la PG mediante PCR, el cual es un test que brinda una alta sensibilidad y especificidad (cerca al 98%) al compararlo con el cultivo bacteriano clásico (67-79%). De forma similar a lo que ocurre con otros anaerobios estrictos, el cultivo es técnicamente complicado. No es prudente considerar que la evidencia obtenida en este estudio, mediante cultivo bacteriano, pueda cuestionar la evidencia encontrada en más un estudio realizado con PCR.

Relación entre Artritis Reumatoide y Severidad de la Enfermedad periodontal.

La enfermedad periodontal ó Periodontitis, es una enfermedad inflamatoria crónica que puede presentarse en pacientes que por lo demás no padecen alguna otra enfermedad, de hecho se ha estimado que del 5 al 15% de la población adulta de EUA sufre de una forma severa y generalizada de periodontitis y que la mayoría de la población adulta presenta un grado moderado de la misma.²⁰

Hasta el momento, se han realizado varios estudios que buscan encontrar una relación entre artritis reumatoide y prevalencia de PO, así como entre la presencia de artritis reumatoide y la severidad de la PO. En este estudio se encontró que, si bien la prevalencia de enfermedad periodontal fue similar en ambos grupos, la profundidad media de las bolsas gingivales fue

significativamente mayor en el grupo con artritis reumatoide. Habrá que puntualizar aquí que una de las formas de estadificar la severidad de la periodontitis es la profundidad del saco gingival, siendo leve cuando hay una profundidad del saco gingival de 1-2 mm, moderada cuando hay una profundidad de 3-4 mm y severa aquella con profundidades mayores de 5 mm. Con base en esto, se tiene que la media de profundidad de la bolsa en pacientes con artritis reumatoide fue de 6.35 mm contra una media de 4 mm en pacientes controles. Al analizar estas variables se encontró que existe una relación entre la profundidad del saco y la presencia de artritis reumatoide, con un valor de $p > 0.001$. Esto resulta esperado según lo reportado hasta el momento en la literatura, donde la evidencia señala que la presencia de artritis reumatoide favorece una PO de curso clínico más severo. O bien, que la PO severa es más frecuente en paciente con artritis reumatoide. Esto se ha estudiado y documentado también en la relación entre PO y Diabetes mellitus tipo 2. En este sentido, es esperado que los pacientes que presentan mayor profundidad de los sacos gingivales sean aquellos con procesos crónicos, sobretodo de carácter inflamatorio, puesto que se crea un círculo vicioso entre la actividad inflamatoria localizada en los surcos gingivales y la actividad inflamatoria articular a distancia del foco infeccioso.

¿Pero dónde inicia este proceso? ¿Es la infección periodontal la que se presenta inicialmente, favoreciendo la citrulinización de péptidos y desencadenando la AR en los pacientes genéticamente susceptibles?, o por el contrario; ¿la presencia y evolución de AR favorece la mayor severidad de una enfermedad periodontal que es, ya de por sí, frecuente en la población general?

Estas preguntas, escapan a los alcances de este estudio. Por el momento, solo podemos señalar que se documentó una diferencia aparentemente significativa en la profundidad de los sacos gingivales entre ambos grupos. Sin embargo, es importante señalar que no se documentó una mayor severidad en los tres casos en que se aisló la PG, al menos no con una significancia estadística.

Finalmente, consideramos que la realización de tamizaje para *Porphyromona gingivalis* por medio de técnicas de biología molecular en la población estudiada puede arrojar resultados

diferentes obtenidos por medio de cultivo bacteriano, ya que si bien se considera al cultivo como el estándar de oro, la presencia de restos bacterianos de *Porphyromona gingivalis*, así como la presencia de células bacterianas poco viables no es detectada por medio del cultivo, siendo solo útil para detectar células bacterianas vivas y viables. Esto puede haberse traducido en nuestros resultados en una subestimación de la prevalencia de *Porphyromona Gingivalis* en ambas poblaciones. A la luz de los resultados observados, parece prudente iniciar protocolos de revisión odontológica de forma periódica y rutinaria en la Clínica de Artritis Reumatoide del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.



CONCLUSIÓN

- La prevalencia estimada de *Porphyromona gingivalis* en pacientes con Artritis Reumatoide de la consulta de Reumatología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, mediante cultivo bacteriológico es de 15%.
- La totalidad de los pacientes con artritis reumatoide incluidos en este estudio presentaron algún grado de enfermedad periodontal.
- La prevalencia de Enfermedad periodontal en los controles sanos fue de 88%, por encima de lo reportado en la literatura (alrededor de 60%)
- La severidad de la enfermedad periodontal (expresada como mayor profundidad de los sacos gingivales) fue significativamente mayor en pacientes con artritis reumatoide.
- La atención odontológica rutinaria en pacientes con artritis reumatoide puede tener impacto favorable en la severidad del curso de la enfermedad periodontal.

GLOSARIO

Alfa-enolasa: la enolasa o fosfopiruvato hidratasa es una metaloenzima que cataliza la transformación de 2 fosfoglicerato a fosfoenolpiruvato durante la glucólisis. Posee 3 subunidades denominadas alfa (α), beta (β) y gamma (γ), que pueden combinarse en dímeros.

Artritis Reumatoide: Enfermedad inflamatoria sistémica autoinmune, caracterizada por una inflamación persistente de las articulaciones, que típicamente afecta a las pequeñas articulaciones de manos y pies, produciendo su destrucción progresiva y generando distintos grados de deformidad e incapacidad funcional. Aunque el trastorno es de causa desconocida, la autoinmunidad juega un papel primordial en su origen, en su cronicidad y en la progresión de la enfermedad. La enfermedad se asocia con la presencia de autoanticuerpos (particularmente el factor reumatoide y los anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados). En ocasiones, se manifiesta también con manifestaciones extraarticulares, pudiendo afectar a diversos órganos y sistemas, como ojos, pulmones, corazón, piel o vasos sanguíneos.

Autoanticuerpos: Un autoanticuerpo es un anticuerpo desarrollado por el sistema inmunitario que actúa directamente en contra de uno o más antígenos del propio individuo. Muchas enfermedades autoinmunes tienen su etiopatogenia en la sobreproducción de este tipo de anticuerpos, casos típicos son el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide. El nombre se deriva del griego "auto" que significa "propio", "anti" que quiere decir "contra" y "cuerpo".

Autoantígeno: Los autoantígenos, también llamados proteínas del MHC (complejo mayor de histocompatibilidad), son un conjunto de proteínas de la membrana celular, específicas de cada individuo. Suponen un marcador de identidad molecular que hace posible que las células de nuestro sistema inmunitario reconozcan a nuestras células como propias. En nuestra especie, los autoantígenos están sintetizados a partir de un conjunto de

genes situados en el cromosoma 6, que se denomina MHC (complejo mayor de histocompatibilidad). Sólo cuando el autoantígeno sea anómalo (es el caso de muchas células tumorales), o vaya asociado con un antígeno extraño, la célula portadora será atacada por las células del sistema inmunitario.

Biofilm subgingival: entidad microbiana, proliferante y enzimáticamente activa que se encuentra por completo dentro del surco gingival o bolsas periodontales.

Citrulinación: conversión del residuo arginina a citrulina.

Gingivitis: La gingivitis es una enfermedad bucal generalmente bacteriana que provoca inflamación y sangrado de las encías, causada por los restos alimenticios que quedan atrapados entre los dientes. Es muy frecuente que su origen sea causado por el crecimiento de los terceros molares, que producen una concavidad, que es donde se deposita el agente patógeno o bacteria.

Periodontitis ó Enfermedad Periodontal: denominada comúnmente piorrea, es una enfermedad que inicialmente puede cursar con gingivitis, para luego proseguir con una pérdida de inserción colágena, recesión gingival e incluso la pérdida de hueso, en el caso de no ser tratada, puede dejar sin soporte óseo al diente. Suele tener etiología bacteriana, afecta al periodonto (el tejido de sostén de los dientes, constituido por la encía, el hueso alveolar, el cemento radicular y el ligamento periodontal), se manifiesta sobretodo en mayores de 35 años, pero puede iniciarse en edades más tempranas.

Sonda periodontal: Instrumento metálico de punta delgado con marcas separadas varios milímetros diseñado para ser introducido en el surco gingival con el objetivo de medir su profundidad alrededor del diente.

Tarjeta de identificación para anaerobios: método manual de identificación bacteriana que consta de una tira de plástico con 20 microtubos, cada uno de los cuales contiene sustratos deshidratados para realizar 20 pruebas bioquímicas diferentes.

Test exacto de Fisher: prueba de significación estadística utilizada en el análisis de tablas de contingencia. Aunque en la práctica se emplea cuando los tamaños de muestra son pequeños, también es válido para todos los tamaños de muestra. Lleva el nombre de su inventor, Ronald Fisher, y es una de las pruebas exactas, llamadas así porque el significado de la desviación de la hipótesis nula se puede calcular con exactitud, en lugar de basarse en una aproximación que se hace exactamente en el límite el tamaño de la muestra crece hasta el infinito, como con muchos otros análisis estadísticos.



BIBLIOGRAFÍA

1. Xiaojing L, Kristin M, Leif T, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 2000;13:547-558.
2. Bautista M, Unriza P, Munevar y col. Papel de la enfermedad periodontal en el desarrollo de entidades inflamatorias de etiología autoinmune: implicaciones clínicas y desafíos terapéuticos. *Revista Colombiana Reumatología*. 2012; 19:84-91.
3. Montes A, Dieguez-Gonzalez R, Perez-Pampin E, Calaza M, Mera-Varela A, Gomez JJ, Gonzalez A. Particular association of clinical and genetic features with autoimmunity to citrullinated alfa-enolase in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2011;63(3):654-661.
4. Smit M, Westra J, Vissink A, Doornbos-var M, Brouwer E, Winkelhoff A. Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional clinical, microbiological, and serological study. *Arthritis Research & Therapy*. 2012;14:222-232.
5. O'Reilly PG, Claffey NM. A history of oral sepsis as a cause of disease. *Periodontology*. 2000;23(1):13-18.
6. Mercado F, Marshall RI, Klevstov AC, Bartold PM. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J Clin Peridontol* 2000;(27):267-272.
7. Ramos Perfecto D, Moromi Nakata H, Martínez Cadillo E. *Porphyromonas gingivalis*: patógeno predominante en la periodontitis crónica. *Odontol Sanmarquina* 2011;14(1):34-38.

8. Schmidt, Jentsch, Stingu, Sack. General immune status and oral microbiology in patients with different forms of periodontitis and healthy control subjects. PLoS ONE 9(10):e109187. doi: 10.1371/journal.pone.0109187.
9. Espinoza LR, García-Valladares I. Microbios y articulaciones: la relación entre infección y articulaciones. Reumatol Clin. 2013;9(4):229-238.
10. Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, Markt J, McGowan D, Kerr GS, Redman RS, y col. Periodontitis and *Porphyromona gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Reumatol. 2014;66(5):1090-1100.
11. Abusleme L, Pozo P, Silva N. Genotipificación de *Porphyromonas gingivalis* en pacientes con Periodontitis. Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral [online] 2009, 2 (Agosto). Disponible en: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331028153005>> ISSN 0718-5391
12. Loesche WJ, Lopatin DE, Giordano J, Alcoforado G, Hujoel P. Comparison of the Benzoyl-DL-arginine naphthylamide (BANA) test, DNA probes, and immunological reagents for ability to detect anaerobic periodontal infections due to *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticolla*, and *Bacteroides forsythus*. J Clin Microbiol. 1992;30(2):424-433.
13. Cutress TW, Ainamo J, Sardo-Infirri J. The community periodontal index of treatment needs (CPITN) procedure for population groups and individuals. Int Dent J. 1987;37(4):222-233.
14. Kuo L, Polson A, Kang T. Association between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the interrelationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. Public Health 2008;122(4):417-433.

15. Chen HH, Huang N, Chen YM, Chen TJ, Chou P, Lee YL, y col. Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population based, case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1206-1211.
16. Hernández, Hernández, Amaro. Correlación etiopatogénica entre periodontitis y artritis reumatoide. *Revista Cubana de Reumatología.* 2013;15(1):ISSN 1817-5996.
17. Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgereit F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(5):218.
18. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569–81.
19. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):1-6.
20. Oliver RC, Brown LJ. Periodontal diseases in the United States Population. *J Periodontol.* 1998;69(2):269.
21. Castillo, Sánchez-Beltrán, Castellanos, Sanz et al. Detection of specific periodontal microorganisms from bacteremia samples after periodontal therapy using molecular-based diagnostics. *J Clin Periodontol.* 2011;38(5):418-427.
22. Lundberg K, Kinloch A, Fisher B et al. Antibodies to citrullinated alfa-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis and Rheumatism.* 2008;58(10):3009-3019.

23. Wegner N, Wait R, Sroka A, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alfa-enolase. *Arthritis and Rheumatism*. 2010;62(9):2662-2672.

24. Bartold PM, Marino V, Cantley M, Haynes DR. Effect of *Porphyromona gingivalis*-induced inflammation on the development of rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol*. 2010;37(5):405-411.



ANEXOS

Anexo A. Carta de consentimiento informado.

Anexo B. Enfermedad periodontal y su relación con Artritis Reumatoide en pacientes de la consulta de Reumatología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.



Anexo A. Carta de consentimiento informado.

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 21, se manifiesta que:

Se me ha explicado que padezco Artritis Reumatoide y se me propone participar en el proyecto para estudiar la relación entre la enfermedad periodontal y la Artritis Reumatoide.

Se me ha informado que se tomarán de 1 a 10 muestras de placa subgingival, este procedimiento será realizado por profesional en periodoncia. Entiendo que esta toma de muestra es adicional al estudio que requiere mi enfermedad.

III. Se me explicó también que la toma de dichas muestras puede dar como resultado dolor leve, sangrados e infección de encías, estos se resolverán con las indicaciones del médico en término de una o 2 semanas.

IV. Los resultados de este estudio ayudarán a determinar el mejor tratamiento de la enfermedad en mi caso y el de otros pacientes con enfermedad periodontal.

V. Se me explicó que dependiendo de los resultados de mis muestras, se me propondrá recibir tratamiento médico o dental, según sea el caso, el cual no será cubierto por los investigadores del estudio ni por el Hospital Miguel Hidalgo. Se me explica que la decisión de aceptar o no dicho tratamiento dependerá de mi y no modificara mi participación en el estudio.

VI. Se me ha asegurado que puedo preguntar hasta mi complacencia todo lo relacionado con el estudio y mi participación

VII. Se me aclaró que puedo abandonar el estudio en cuanto yo lo decida, sin que ello afecte mi atención de parte del médico o del hospital

VIII. Autorizo la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantendrá el secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará mi identidad.

IX. En caso de que presente algún malestar debido a la toma de muestras, se me brindará lo oportunidad de revisión médica gratuita, previa cita con los médicos investigadores.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, yo _____ con número de expediente _____ acepto participar en el estudio titulado: **“Enfermedad periodontal por Porphyromona Gingivalis y su relación con Artritis Reumatoide en pacientes de la consulta de Reumatología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo”**.

Nombre y firma del paciente o responsable legal

La firma puede ser sustituida por huella digital en los casos que así lo ameriten:

Nombre, y firma del testigo 1:

Dirección: _____

Relación que guarda con el paciente: _____

Nombre, y firma del testigo 2:

Dirección: _____

Relación que guarda con el paciente: _____

Nombre y firma del Investigador Responsable o Principal:

Nombre y firma de quien aplica el consentimiento informado:

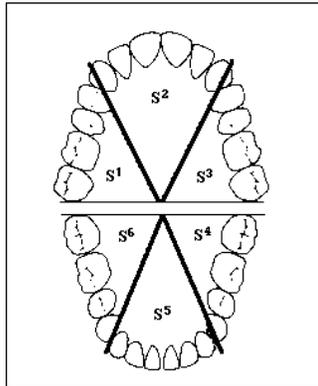
Este documento se extiende por triplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal, otro en poder del investigador y el tercero deberá integrarse al expediente clínico y anexar una nota donde se especifique que el sujeto de estudio está participando en el protocolo (señalando título y número de registro y nombre del investigador responsable). Queda entendido que la Subdirección de Investigación o Los Comités de Investigación y Ética en Investigación podrán requerir este documento en cuanto lo consideren necesario, así como que este documento deberá ser conservado por el investigador responsable durante un mínimo de 5 años.

Anexo B. Enfermedad periodontal y su relación con artritis reumatoide en pacientes de la consulta de reumatología del centenario hospital miguel hidalgo.

Grupo Casos	Grupo Controles
Criterios de Artritis Reumatoide según ACR/EULAR 2010 Mayores de 16 años de edad	Mayores de 16 años de edad

Cuestionario:

Nombre	
Edad	
N° expediente	
Años de diagnóstico	
Tratamiento actual	
Ultima atención dental	
Ingreso socioeconómico	
Nivel de estudios	
Tabaquismo activo	
Tabaquismo previo y tiempo de suspensión	



Las piezas dentarias a analizar en mayores de 20 años son:

S1: 17 y 14

S2: 13 y 23

S3: 24 y 27

S4: 47 y 44

S5: 43 y 33

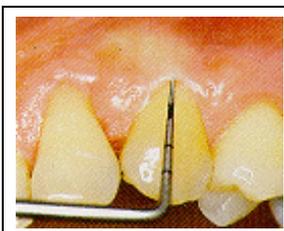
S6: 34 y 37

Los 3º molares solo se consideran si reemplazan la función del 2º molar. El sextante con un solo diente se registra como faltante; este diente se incluye en el sector adyacente. No se incluyen los dientes con exodoncia indicada.

Para el registro se selecciona el código que corresponde al diente más afectado del sextante. Esto se debe a que el

Códigos y criterios:

	<p>Código 4: bolsa patológica de 5,5 mm. o más, el área negra de la sonda no se ve.</p> <p><i>Nota:</i> si el diente examinado se halla con un valor 5,5 mm. o más, este valor se le asigna al sextante.</p>
	<p>Código 3: bolsa patológica de 3,5 a 5,5 mm. o más, el área negra de la sonda se encuentra a nivel del margen gingival.</p>
	<p>Código 2: presencia de tártaro y/o obturaciones defectuosas.</p>
	<p>Código 1: sangrado observado hasta 30 segundos después del sondaje. Si no hay bolsa o tártaro, pero el sangrado está presente se registra el código 1 en ese sextante.</p>



Código 0: tejidos periodontales sanos.

Tratamiento:

Código 0:	Mantener las medidas de prevención.
Código 1:	Instrucción de higiene bucal
Código 2:	Instrucción de higiene bucal. Destartraje. Eliminar obturaciones con desajustes
Código 3 y 4:	Instrucción de higiene bucal. Destartraje supragingival y subgingival. Pulido radicular

BIBLIOGRAFÍA

The American Dental Association and The American Academy of Periodontology.