

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



EFFECTO DE LA TERAPIA PERIODONTAL NO QUIRÚRGICA SOBRE LA
EXPRESIÓN DE FACTORES DE VIRULENCIA BACTERIANOS,
CITOCINAS ESPECÍFICAS Y MIRNAS EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE Y ENFERMEDAD PERIODONTAL.

Por

C.D SAMARA MARELI CÁRDENAS TORRES

Como requisito parcial para obtener el Grado de
Maestría en Ciencias Odontológicas en el Área de Periodoncia con Implantología Oral

Mayo, 2026

Maestría en Ciencias Odontológicas en el Área de Periodoncia con Implantología Oral

EFFECTO DE LA TERAPIA PERIODONTAL NO QUIRÚRGICA SOBRE LA
EXPRESIÓN DE FACTORES DE VIRULENCIA BACTERIANOS,
CITOCINAS ESPECÍFICAS Y MIRNAS EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE Y ENFERMEDAD PERIODONTAL.

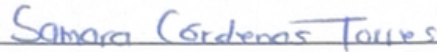
Comité Académico de Maestría

Presidente

Secretario

Vocal

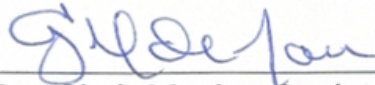
EFFECTO DE LA TERAPIA PERIODONTAL NO QUIRURGICA SOBRE LA
EXPRESION DE FACTORES DE VIRULENCIA BACTERIANOS, CITOCINAS
ESPECÍFICAS Y MIRNAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y
ENFERMEDAD PERIODONTAL.



Samara Mareli Cárdenas Torres.

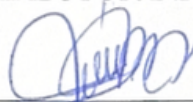
TESISTA

Comité de Tesis



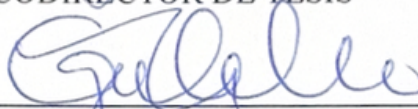
Dra. Gloria Martínez Sandoval

DIRECTOR DE TESIS



Dr. Jesús Israel Rodríguez Pulido

CODIRECTOR DE TESIS



Dra. María Gabriela Chapa Arizpe

ASESOR METODOLÓGICO

Dr. Salvador Nares

ASESOR EXTERNO Y ASESOR ESTADÍSTICO

Dra. Janett Riega Torres
ASESOR METODOLÓGICO



Dr. Gustavo Israel Martínez González

ASESOR ESTADÍSTICO

DEDICATORIA

No a nosotros, oh Señor, no a nosotros, sino a tu nombre le corresponde toda la gloria, por tu amor inagotable y tu fidelidad. Salmos 115:1

A BEER LAJAI ROI

El viviente que me ve.
Mi Dios, en quien vivo, me muevo y soy.

A MIS PADRES Y HERMANOS

Por su amor, sacrificio y apoyo incondicional, por acompañarme y motivarme en cada etapa de este camino. Gracias por ser mi mayor inspiración.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, doy gloria y honra al autor de los autores, quien me sostuvo durante el posgrado. Su gracia inmerecida me trajo hasta aquí y me guió en todo proceso. Esto y todo lo que soy le pertenece a mi Señor.

A mis padres, gracias por ser mi roca y mi mayor inspiración. Su trabajo, y esfuerzo me enseñaron que todo se puede lograr con dedicación. Su ejemplo me ha guiado hasta aquí. Su fe ciega en mis capacidades me impulsó. Su amor me dio fuerza para perseverar. Los valores y la disciplina que me inculcaron son el legado más grande que podría recibir.

A mis hermanos, Adrián, Mariela y Daniel, admiro profundamente la forma en que han construido sus vidas, su ética, dedicación, ejemplo, profundo amor y servicio a Dios, son una fuente constante de inspiración, gracias por ser mi lugar seguro.

A mi sobrino, Daniel, quien Dios lo trajo a nuestras vidas en el momento exacto para ser una fuente constante de alegría, amor y luz en los momentos más retadores de este proceso.

A mi comité de tesis, mi más sincero agradecimiento por su orientación y sus valiosas aportaciones a lo largo del desarrollo de este trabajo. Su compromiso académico fue fundamental para la culminación de esta investigación.

A mis maestros del posgrado, gracias por su guía y generosidad al compartir su conocimiento a lo largo de esta maestría. Gracias por enseñarme a pensar con rigor, ética y responsabilidad.

A mis doctores: Rubén, Gavito, Jorge y mi doctora Brenda, quienes más allá de su conocimiento y profesionalismo, me brindaron algo invaluable: su corazón y calidad humana. Gracias por su empatía, por su disposición constante para escuchar y por ofrecer no solo guía académica, sino también guía y apoyo moral. Su presencia, paciencia y comprensión hicieron este camino más fácil de recorrer.

A mi psicóloga Soray Rodríguez, gracias por tu acompañamiento profesional y humano a lo largo de mi maestría. Tu escucha atenta, orientación y apoyo fueron fundamentales para fortalecer mi bienestar emocional y brindarme las herramientas necesarias para afrontar los retos académicos y personales. Gracias por brindarme un espacio seguro y ayudarme a encontrar claridad, equilibrio y confianza en cada etapa de mi camino.

A mis amistades, por acompañarme en este camino. Gracias por ser hogar, risas y compañía a lo largo de mi vida. Su amistad ha sido un regalo invaluable, una fuente constante de fortaleza y alegría.

A mis hermanos de residencia, gracias por compartir conmigo este camino lleno experiencias que nos formaron tanto a nivel profesional como humano. Me llevo el orgullo de haber formado parte de esta generación y el agradecimiento por haber caminado juntos hasta aquí.

A CONAHCYT por la beca otorgada.

TABLA DE CONTENIDO

Sección	Página
DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTOS	5
LISTA DE TABLAS	9
LISTA DE FIGURAS	10
NOMENCLATURA	11
RESUMEN	12
ABSTRACT	13
1. INTRODUCCIÓN	14
2. HIPÓTESIS	16
3. OBJETIVOS	17
3.1 Objetivo general	17
3.2 Objetivos específicos	17
4. ANTECEDENTES	18
4.1 Concepto de salud.	18
4.1.1 Salud periodontal, enfermedades y condiciones periodontales.	18
4.1.2 Gingivitis inducida por placa dentobacteriana.	19
4.1.3 Enfermedades gingivales no inducidas por placa.....	19
4.1.4 Periodontitis, concepto y clasificación actual.	19
4.1.4.1 Tratamiento periodontal no quirúrgico (TPNQ).....	22
4.1.4.2 Revaloración.	23
4.2 Microbiología periodontal, factores de virulencia y mecanismos moleculares de patogenicidad.	24
4.2.1 Microbioma oral.	24
4.2.2 Placa dentobacteriana.....	25
4.2.3 Disbiosis y microorganismos periodontopatogenos.	26
4.2.3.1 Factores de virulencia y respuesta del huesped.	26
4.2.3.2 Patogenicidad, virulencia y mecanismos de invasión bacteriana.	27
4.2.4 <i>Porphyromonas gingivalis</i>	27
4.2.4.1 Gingipaínas.....	28
4.2.5 <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	29
4.2.5.1 Proteína ribosómica L2 (RPL2).	29
4.3 Respuesta inmunológica del huesped.	30
4.3.1 Respuesta del huesped ante la enfermedad periodontal.	31
4.3.2 Inflamación crónica sistémica como eje común de la periodontitis y la artritis reumatoide.	32
4.4 Artritis reumatoide.	32
4.4.1 Factores de riesgo.	33
4.4.1.1 Factores genéticos.	33
4.4.1.2 Factores ambientales.	34
4.4.1.2.1 Tabaquismo.	34
4.4.1.2.2. Vitamina D.	34

4.4.1.2.3 Periodontitis.	35
4.4.2 Respuesta del huésped ante la artritis reumatoide.	35
4.5 Relación artritis reumatoide-enfermedad periodontal.	37
4.5.1 Citrulinación.	37
4.5.2 Influencia microbiana en la citrulinación y desarrollo de artritis reumatoide.	37
4.5.3. Relación enfermedad periodontal- artritis reumatoide.	39
4.6 Expresión de miRNA.	40
4.6.1 Mecanismos de control inflamatorio a través de miRNA.....	40
4.6.1.1 miRNA antiinflamatorio.	41
4.6.1.2 miRNA proinflamatorio.	41
4.6.2 Expresión de miRNA en enfermedad periodontal.....	41
4.6.3 Expresión de miRNA en artritis reumatoide.....	42
5. MÉTODOS.....	45
5.1 Diseño de estudio.	45
5.2 Universo de estudio.....	45
5.3 Tamaño de la muestra.	45
5.4 Criterios de selección:.....	46
5.4.1 Criterios de Inclusión.	46
5.4.2 Criterios de exclusión.	46
5.4.3 Criterios de eliminación.....	47
5.5 Descripción de procedimientos.	47
5.5.1 Fase diagnóstica.	47
5.5.2 Consentimiento informado.	47
5.5.3 Historia clínica.	48
5.5.4 Evaluación intraoral.....	48
5.5.5 Índice de sangrado.	48
5.5.6 Índice de placa dentobacteriana.	49
5.5.7 Control de placa dentobacteriana.	49
5.5.8 Detartraje.	49
5.5.9 Raspado y alisado radicular de boca completa.	50
5.5.10 Cita de reevaluación.	50
5.5.11 Alta de paciente.	50
5.5.12 Toma de primera biopsia.....	51
5.5.13 Toma de segunda biopsia.....	51
5.5.14 Envío de muestras al laboratorio de la Universidad de Michigan.	51
5.5.15 Lisis tisular y preparación de RNA.	51
5.5.15.1 Preparación y manejo de la muestra (congelación/homogenización).....	52
5.5.15.2 Lisis y desnaturalización.	52
5.5.15.3 Separación de fases.	53
5.5.15.4 Precipitación y unión del RNA.....	54
5.5.15.5 Lavado de la columna y elución del RNA.	55
5.5.16 Análisis de la calidad y cantidad del RNA mediante espectrofotometría (NanoDrop).....	56
5.5.17 Síntesis de ADNc y PCR de transcripción inversa para cuantificación de ARNm y miARN. .57	
5.5.17.1 Análisis de patógenos periodontales mediante qRT-PCR.	57
5.5.17.2 Evaluación de la expresión de genes proinflamatorios.....	58
5.5.17.3 Evaluación de la expresión de miRNAs.	58
5.6 Análisis estadístico.....	58
5.7 Consideraciones éticas.	59
6. RESULTADOS	60
6.1 Comparación de las evaluaciones clínicas iniciales entre los grupos de estudio.....	60
6.1.1 Profundidad al sondeo.	61
6.1.2 Nivel de inserción clínica.	61

6.1.3 Índice de sangrado	61
6.1.4 Índice de placa.....	61
6.2 Comparación de las evaluaciones clínicas finales entre los grupos de estudio.....	62
6.2.1 Profundidad al sondeo.....	63
6.2.2 Nivel de inserción clínica.....	63
6.2.3 Índice de sangrado.....	63
6.2.4 Índice de placa.....	63
6.3 Comparación de las evaluaciones clínicas iniciales y finales por variable y grupo de estudio.....	64
6.3.1 Profundidad al sondeo.....	65
6.3.2 Nivel de inserción clínica.....	65
6.3.3 Índice de sangrado.....	65
6.3.4 Índice de placa.....	65
6.4 Expresión gingival de transcritos codificados por bacterias periodontales.....	66
6.4.1. Gingipaína RgpA.....	67
6.4.2 Proteína ribosómica L2 (RPL2).....	67
6.5 Cambios en la expresión de IL-6 y TNF- α como marcadores de inflamación caracterizados.....	69
6.6 Expresión de los miRNAs proinflamatorios y antiinflamatorios post tratamiento.....	70
7. DISCUSIÓN	73
8. CONCLUSIONES	77
9. LITERATURA CITADA.....	80
10. ANEXOS	86
10.1 ANEXO 1.....	86
10.2 ANEXO 2.....	90
10.3 ANEXO 3.....	92
10.4 ANEXO 4.....	94
10.5 ANEXO 5.....	95
11. RESUMEN BIOGRÁFICO.....	96

LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
I. Clasificación de periodontitis por estadios según su gravedad y complejidad de caso. Fuente: (Tonetti et al., 2018).....	21
II. Clasificación de periodontitis por grados según la evidencia de caso. Fuente: (Tonetti et al., 2018).....	22
III. Comparación de las evaluaciones iniciales entre los grupos de estudio	60
IV. Comparación de las evaluaciones clínicas finales entre los grupos de estudio	63
V. Comparación de las evaluaciones clínicas iniciales y finales, por variable y grupo de estudio	64

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
Fig 1. Preparación y manejo de la muestra. A. Muestra en crisol. B. Nitrógeno líquido C. Proceso de trituración mediante el uso de mortero y pistilo de porcelana.....	52
Fig 2. Lisis y desnaturalización. A. Uso de QIAzol Lysis Reagent B. Tiempo de espera para conseguir temperatura ideal C. Mezcla y homogenización de la muestra.	53
Fig 3. Separación de fases. A. Mezclador Vortex B. Centrifugado C. Muestra obtenida de 3 fases: Acuosa superior, interfase, orgánica inferior.	54
Fig 4. Precipitación y unión del RNA. A. Recuperación de la fase superior acuosa. B. Mezcla de fase con alcohol	54
Fig 5. Lavado de la columna y elución del RNA. A. Tubos RNeasy® Mini B. Agente RWT Buffer C. Agente RPE Buffer D. Agente Rnase-Free Water E. Centrifugado posterior a cada colocación de agentes F. Transferencia a tubos nuevos para continuar proceso.	56
Fig 6. Análisis de cantidad y calidad de RNA. A. Espectrofotómetro NanoDrop 2000 B. Empleo de 1–2 µL de muestra para evaluación C. Resultados de cada muestra analizada arrojados en gráfica para evaluación.	57
Fig 7. Mediana de la evaluación inicial del sondeo e inserción por grupo de estudio.....	62
Fig 8. Mediana de la evaluación inicial del porcentaje de placa y porcentaje de sangrado por grupo de estudio.....	62
Fig 9. Mediana de las evaluaciones finales de las variables por grupo de estudio	64
Fig 10. Mediana de las evaluaciones iniciales y finales, por variable y grupo de estudio	66
Fig 11. Expresión gingival de transcritos codificados por bacterias periodontales.	68
Fig 12. Análisis de marcadores inflamatorios IL-6 y TNF- α	70
Fig 13. Expresión de microARN proinflamatorios y antiinflamatorios.....	72

NOMENCLATURA

ACPA	Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinados
APCs	Células presentadoras de antígenos
Anti-CCP	Anticuerpos contra péptidos citrulinados
AR	Artritis reumatoide
CAL	Pérdida de inserción clínica
EP	Enfermedad periodontal
FR	Factor reumatoide
GCF	Líquido crevicular gingival
IL-6	Interleucina 6
MNPs	Fagocitos mononucleares
OMV	Vesículas de la membrana externa
PAD	Enzima peptidilarginina deiminasa
PPAD	Peptidilarginina deiminasa del patógeno
PRR	Receptores de reconocimientos de patrones
PAMP	Patrones moleculares asociados a patógenos
RPL2	Proteína ribosómica L2
RAR	Raspado y alisado radicular
SFL	Sinocitos tipo fibroblastos
Th17	Linfocito Thelper
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
TPNQ	Tratamiento periodontal no quirúrgico

TESISTA: Samara Mareli Cárdenas Torres
DIRECTOR DE TESIS: Dra. Gloria Martínez Sandoval
CODIRECTOR DE TESIS: Dr. Jesús Israel Rodríguez Pulido
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

EFFECTO DE LA TERAPIA PERIODONTAL NO QUIRÚRGICA SOBRE LA EXPRESIÓN DE FACTORES DE VIRULENCIA BACTERIANOS, CITOCINAS ESPECÍFICAS Y MIRNAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y ENFERMEDAD PERIODONTAL.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: En los últimos años, se ha demostrado una estrecha relación bidireccional entre la periodontitis y las enfermedades sistémicas inflamatorias como lo es la artritis reumatoide, debido a la activación de rutas inmunitarias comunes y a la liberación de mediadores proinflamatorios que pueden potenciar la respuesta destructiva en ambos tejidos. Ambas comparten mecanismos inmunopatogénicos mediados por citocinas proinflamatorias y microorganismos que participan en la invasión tisular y en la evasión de la inmunidad del huésped. **OBJETIVO:** Evaluar el impacto de la terapia periodontal no quirúrgica mediante los cambios clínicos y modificaciones en la expresión de genes bacterianos y citocinas obtenidos en pacientes con artritis reumatoide y enfermedad periodontal tras recibir tratamiento. **METODOLOGÍA:** Participaron 36 pacientes, divididos en 4 grupos. Grupo A: 7 pacientes con artritis reumatoide y enfermedad periodontal, Grupo B: 8 pacientes con artritis reumatoide sin enfermedad periodontal, Grupo C: 10 pacientes únicamente con enfermedad periodontal, Grupo D: 11 pacientes sanos. Se evaluaron los parámetros clínicos y las modificaciones en la expresión de genes bacterianos y citocinas previo y posterior al tratamiento periodontal no quirúrgico. **RESULTADOS:** La terapia periodontal no quirúrgica actúa como una intervención mecánica y moduladora de la respuesta molecular e inmunológica. La reducción de la expresión de genes bacterianos, mediadores inflamatorios y el reequilibrio los perfiles de miRNA gingivales mediante la regulación a la baja de los miRNA proinflamatorios y la regulación al alza de los miRNA antiinflamatorios respalda la eficacia de la terapia para restaurar la homeostasis gingival reflejando una mejora clínica en el microambiente proinflamatorio presentado. **CONCLUSIÓN:** La TPNQ actúa no solo como intervención mecánica, sino también como modulador molecular e inmunológico, capaz de restablecer el equilibrio microbiano y la homeostasis gingival. Sin embargo, en pacientes con comorbilidades como la artritis reumatoide, la respuesta es más atenuada, lo que da evidencia a la necesidad de un abordaje integral que contemple tanto el control periodontal como la regulación de la inflamación sistémica.

TESISTA: Samara Mareli Cárdenas Torres
DIRECTOR DE TESIS: Dra. Gloria Martínez Sandoval
CODIRECTOR DE TESIS: Dr. Jesús Israel Rodríguez Pulido
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

EFFECT OF NON-SURGICAL PERIODONTAL THERAPY ON THE
EXPRESSION OF BACTERIAL VIRULENCE FACTORS, SPECIFIC
CYTOKINES, AND MIRNAS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID
ARTHRITIS AND PERIODONTAL DISEASE.

ABSTRACT

INTRODUCTION: In recent years, a close bidirectional relationship has been demonstrated between periodontitis and systemic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, due to the activation of common immune pathways and the release of proinflammatory mediators that can enhance the destructive response in both tissues. Both share immunopathogenic mechanisms mediated by proinflammatory cytokines and microorganisms that participate in tissue invasion and evasion of host immunity.

OBJECTIVE: To evaluate the impact of non-surgical periodontal therapy through clinical changes and modifications in the expression of bacterial genes and cytokines obtained in patients with rheumatoid arthritis and periodontal disease after receiving treatment.

METHODOLOGY: 36 patients participated, divided into 4 groups. Group A: 7 patients with rheumatoid arthritis and periodontal disease, Group B: 8 patients with rheumatoid arthritis without periodontal disease, Group C: 10 patients with periodontal disease only, Group D: 11 healthy patients. Clinical parameters and changes in the expression of bacterial genes, cytokines, and microRNAs were evaluated before and after non-surgical periodontal treatment.

RESULTS: Non-surgical periodontal therapy acts as a mechanical intervention and modulator of the molecular and immunological response. The reduction in the expression of bacterial genes and inflammatory mediators and the rebalancing of gingival miRNA profiles through the downregulation of proinflammatory miRNAs and the upregulation of anti-inflammatory miRNAs supports the efficacy of the therapy in restoring gingival homeostasis, reflecting a clinical improvement in the proinflammatory microenvironment presented.

CONCLUSION: Non-surgical periodontal therapy acts not only as a mechanical intervention but also as a molecular and immunological modulator, capable of restoring microbial balance and gingival homeostasis. However, in patients with comorbidities such as rheumatoid arthritis, the response is more attenuated, highlighting the need for a comprehensive approach that addresses both periodontal control and systemic inflammation regulation.

1. INTRODUCCIÓN

La artritis y la periodontitis comparten mecanismos inmunopatogénicos mediados por citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 6 (IL-6), que inducen procesos de degradación tisular y pérdida ósea. Así mismo, se ha evidenciado que bacterias como *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* pueden contribuir a la diseminación sistémica de la inflamación al modificar proteínas del huésped y alterar la respuesta inmune adaptativa. Estos microorganismos expresan factores de virulencia, como las proteasas gingipainas (RgpA) o proteínas ribosómicas (RPL2), que participan tanto en la invasión tisular como en la evasión de la inmunidad del huésped.

El estudio de los microRNAs (miRNAs) ha cobrado relevancia como herramienta molecular para comprender la regulación postranscripcional de los procesos inflamatorios. Se han identificado ciertos miRNAs como moduladores clave de las respuestas inmunes innata y adaptativa, y su expresión puede variar en presencia de inflamación periodontal o de enfermedades sistémicas asociadas. La evaluación de estos marcadores puede aportar información valiosa sobre los mecanismos de resolución o persistencia de la inflamación tras la terapia periodontal.

La terapia periodontal no quirúrgica (TPNQ) constituye la primera línea de tratamiento para la enfermedad periodontal y tiene como objetivo la eliminación mecánica del biofilm subgingival, promoviendo la recuperación de los tejidos periodontales y la reducción de la carga bacteriana. Sin embargo, la respuesta a este tratamiento puede variar entre individuos dependiendo de la presencia de condiciones sistémicas como la artritis. De ahí, la importancia de evaluar no solo los resultados clínicos, sino también los cambios moleculares que acompañan la terapia.

Debido a la información obtenida anterior se llegó a la siguiente pregunta de investigación: ¿Se observan cambios en la expresión de transcritos bacterianos (*RgpA*, *RPL2*), citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α) y miRNAs (miR-155, miR-125a,

miR-142-3p, miR-30b) en pacientes con artritis reumatoide y enfermedad periodontal después del tratamiento periodontal no quirúrgico?

El presente estudio propone un enfoque clínico-molecular para analizar la influencia de la terapia periodontal no quirúrgica en pacientes con enfermedad periodontal con y sin artritis reumatoide. Se buscó determinar si existen diferencias en la respuesta inflamatoria local y en la expresión de genes bacterianos (RgpA, RPL2), citocinas (IL-6, TNF- α) y miRNAs (miR-155, miR-125a, miR-142-3p, miR-30b) tras el tratamiento.

Participaron 36 pacientes, divididos en 4 grupos. Grupo A: 7 pacientes con artritis reumatoide y enfermedad periodontal, Grupo B: 8 pacientes con artritis reumatoide sin enfermedad periodontal, Grupo C: 10 pacientes únicamente con enfermedad periodontal, Grupo D: 11 pacientes sanos. Se evaluaron parámetros clínicos y las modificaciones en la expresión de genes bacterianos, citocinas y miRNAs previo y posterior al tratamiento periodontal no quirúrgico.

Este análisis permite comprender la interacción entre la inflamación periodontal local y la inflamación sistémica, y nos aporta evidencia sobre la modulación inmunitaria y microbiana inducida tras la terapia. Los resultados de este trabajo contribuyen al entendimiento de los mecanismos que vinculan la periodontitis con enfermedades sistémicas inflamatorias, favoreciendo en un futuro la implementación de estrategias terapéuticas integrales que consideren el estado sistémico del paciente. El enfoque combinado de una evaluación clínica y molecular fortalece el marco de la medicina personalizada, al permitir identificar biomarcadores de respuesta terapéutica y pronósticos tanto en la salud periodontal como la salud en general.

2. HIPÓTESIS

Hi: El tratamiento periodontal no quirúrgico modula de manera diferencial la respuesta inflamatoria clínica y la expresión de factores moleculares como lo es la reducción de los niveles de IL-6, TNF- α , RgpA y RPL2, así como la regulación de miRNAs asociados a la inflamación en pacientes con enfermedad periodontal con y sin artritis reumatoide.

Ho: El tratamiento periodontal no quirúrgico no modula la respuesta inflamatoria clínica y la expresión de factores moleculares como lo es la reducción de los niveles de IL-6, TNF- α , RgpA y RPL2, así como la regulación de miRNAs asociados a la inflamación en pacientes con enfermedad periodontal con y sin artritis reumatoide.

Ha: El tratamiento periodontal no quirúrgico no muestra diferencias en la respuesta inflamatoria clínica y la expresión de factores moleculares como lo es la reducción de los niveles de IL-6, TNF- α , RgpA y RPL2, así como la regulación de miRNAs asociados a la inflamación en pacientes con enfermedad periodontal con y sin artritis reumatoide.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Evaluar el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico sobre la respuesta inflamatoria y la expresión de factores moleculares en pacientes con enfermedad periodontal con y sin artritis reumatoide, mediante el análisis de parámetros clínicos, transcritos bacterianos (*RgpA*, *RPL2*), citocinas (IL-6, TNF- α) y miRNAs (miR-155, miR-125a, miR-142-3p, miR-30b) antes y después del tratamiento.

3.2 Objetivos específicos

- Comparar los parámetros clínicos periodontales, que corresponden a la profundidad de sondaje, nivel de inserción clínica, índice de placa y sangrado antes y después del tratamiento periodontal no quirúrgico en pacientes con artritis reumatoide y enfermedad periodontal.
- Cuantificar la expresión de los genes bacterianos *RgpA* y *RPL2* en muestras gingivales antes y después del tratamiento periodontal, para determinar la reducción de la carga microbiana y su relación con la respuesta clínica.
- Analizar la expresión de las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α antes y después del tratamiento periodontal, y establecer su asociación con los parámetros clínicos y moleculares.
- Evaluar la expresión de los miRNAs miR-155, miR-125a, miR-142-3p y miR-30b en tejidos gingivales de pacientes artritis reumatoide y enfermedad periodontal, con el fin de determinar su participación en la regulación de la respuesta inflamatoria tras la terapia periodontal.

4. ANTECEDENTES

4.1 Concepto de salud.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece de manera clara, la definición correcta de salud, para que podamos dictar criterios claros y analizar todo lo que puede o no entrar como sano y actuar a tiempo evitando consecuencias tanto mentales como físicas. Esta definición considera la salud como un “estado de completo bienestar físico, mental y social, y no simplemente la ausencia de enfermedades o dolencias” (Lang & Bartold, 2018).

4.1.1 Salud periodontal, enfermedades y condiciones periodontales.

A partir de este parámetro, se ha definido salud periodontal como un estado que se encuentra libre de inflamación que pueda estar asociada con la gingivitis o periodontitis (Lang & Bartold, 2018).

En el workshop de periodoncia del 2018 se establecieron 4 niveles de salud periodontal que dependen en su totalidad de cómo se encuentre el estado del periodonto. Estos niveles corresponden a: 1). Salud periodontal prístina; que se define como una ausencia total de inflamación clínica que no presenta pérdida de inserción o de hueso. 2). Salud periodontal clínica; se presenta como ausencia o niveles mínimos de inflamación clínica en un periodonto con soporte normal. 3). Estabilidad de la enfermedad periodontal en un periodonto reducido; engloba un estado en el que la periodontitis se trató con éxito controlando sus factores locales y sistémicos y hay mejora en los parámetros clínicos. 4). Enfermedad periodontal en remisión/control; dicta cuando el tratamiento de la enfermedad se ha reducido en inflamación, no en su totalidad, pero si existe mejoría y se tienen en observaciones los factores de riesgo locales o sistémicos ya que estos factores tienen una implicación directa para un control óptimo (Lang & Bartold, 2018).

4.1.2 Gingivitis inducida por placa dentobacteriana.

Se define gingivitis como una condición inflamatoria de un sitio específico que tiene su inicio por un acúmulo de una biopelícula dental y sus características clínicas se expresarán como enrojecimiento gingival, edema y ausencia de pérdida de inserción clínica, los cambios tisulares que ocurren pueden ser reversibles. La clasificación dicta que está únicamente asociada a placa dentobacteriana, y está mediada por factores modificantes que inducen su formación, siendo estos: condiciones sistémicas o factores locales que faciliten su acumulación; o agrandamiento gingival inducido por medicamentos: por lo que al controlarlos ó eliminarlos los cambios clinicos se vuelven reversibles (Murakami et al., 2018; Trombelli et al., 2018).

4.1.3 Enfermedades gingivales no inducidas por placa.

Este grupo de enfermedades se asocia a afecciones sistémicas que presentan como manifestación una enfermedad gingival, así mismo, se consideran todos los cambios patológicos que se limitan a los tejidos gingivales. Se dictó una clasificación que en base a su etiología se divide en: trastornos genéticos o del desarrollo, infecciones específicas, condiciones y lesiones inflamatorias e inmunes, procesos reactivos, neoplasias, enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas, lesiones traumáticas y pigmentación gingival. Es importante aclarar que, esta reacción de inflamación no es causada directamente por la acumulación de placa, sin embargo, el curso clínico de la enfermedad asociada se verá afectada por la acumulación de placa que posterior a ella generará una inflamación (Holmstrup et al., 2018).

4.1.4 Periodontitis, concepto y clasificación actual.

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica en la que se pierden los tejidos de soporte que rodean al diente, es decir, el ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar. Es clave reconocer la actividad osteolítica de esta enfermedad y su etiología que, sabiendo puede ser multifactorial, es causada principalmente por una alteración en la comunicación cruzada entre el huésped y la biopelícula dental, promoviendo así, un ambiente que favorece la resorción ósea (Valverde et al., 2024).

Se han establecido 3 formas de periodontitis que corresponden a: 1. Enfermedades periodontales necrotizantes; que tienen un fenotipo clínico con características típicas que se asocian con alteraciones de la respuesta inmune del huésped. 2. Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas; pues se reconoce existen desordenes sistémicos raros, y generalmente resultan en la presentación temprana de periodontitis y su clasificación debe ser basada en la enfermedad sistémica principal. 3. Periodontitis propiamente dicha (Caton et al., 2018).

Definir de manera clínica un caso de periodontitis requiere de: 1. Una evaluación de la pérdida de inserción clínica (CAL) con los siguientes parámetros: pérdida interdental detectable en 2 o más dientes no adyacentes o, en vestibular bolsas periodontales mayores o iguales a 3 mm detectables en 2 o más dientes adyacentes. 2. La identificación del tipo específico de periodontitis con las formas mencionadas anteriormente. 3. Una descripción de la presentación clínica, elementos que pueden afectar su manejo, el pronóstico y otros factores relacionados con la salud oral y general (Tonetti et al., 2018).

La necesidad de obtener características específicas sobre el impacto de la enfermedad periodontal (EP) en cavidad oral y de los enfoques del tratamiento requeridos para el manejo del caso, llevó a generar un marco con información sobre la forma específica de la periodontitis, la complejidad que presenta y su extensión al daño periodontal. Se desarrolló entonces la enfermedad por etapas y grados; las etapas dependen de la gravedad de la enfermedad, así como la complejidad que presente su manejo y el grado de información acerca de las características biológicas de la enfermedad incluyendo un análisis de la tasa de progresión así como una evaluación del riesgo de ésta progresión (Papapanou et al., 2018).

La estadificación de la clasificación incluye 4 categorías, que corresponden a estadios del I al IV y las variables que se toman en cuenta son: pérdida de inserción clínica, cantidad y porcentaje de pérdida ósea, profundidad al sondaje, presencia y extensión de defectos angulares e involucración de furca, movilidad dental, y pérdida dental por razón periodontal. Los grados incluyen 3 niveles: grado A como bajo riesgo, grado B como riesgo moderado y grado C como alto riesgo de progresión y como ya se mencionó,

engloba la progresión de la periodontitis, estado de salud general, y otras exposiciones como tabaquismo o nivel de control metabólico de diabetes (Caton et al., 2018) (Tabla I y II).

Tabla I. Clasificación de periodontitis por estadios según su gravedad y complejidad de caso. Fuente: (Tonetti et al., 2018)

		Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Gravedad	CAL Interdental en zona con la mayor pérdida	1-2mm	3-4mm	≥5mm	≥5mm
	Pérdida ósea radiográfica	Tercio coronal (<15%)	Tercio coronal (15-33%)	Extensión a tercio medio o apical de la raíz	Extensión a tercio medio o apical de la raíz
	Pérdida dentaria	Sin pérdida por razones periodontales		≤4 pérdidas dentarias por razones periodontales	≥5 pérdidas dentarias por razones periodontales
		Profundidad de sondaje máxima ≤4mm	Profundidad de sondaje máxima ≤5mm	Profundidad de sondaje ≥6mm	Profundidad de sondaje ≥6mm
		Pérdida ósea principalmente horizontal	Pérdida ósea principalmente horizontal	Además de complejidad Estadio II:	Además de complejidad Estadio III:
Complejidad	Local			Pérdida ósea vertical ≥3mm	Necesidad de rehabilitación compleja debido a: Disfunción masticatoria, Trauma oclusal
				Afectación de furca grado II o III	secundario (movilidad dentaria ≥2), Defecto alveolar avanzado,
				Defecto de cresta moderado	Colapso de mordida, Migración dental, Menos de 20 dientes residuales (10 parejas con contacto oclusal).
Extensión y distribución	Añadir a estado como descriptor	En cada estadio, describir extensión como localizada (<30% de dientes implicados) generalizada o patrón incisivo/molar.			

Tabla II. Clasificación de periodontitis por grados según la evidencia de caso. Fuente: (Tonetti et al., 2018)

		Grado A	Grado B	Grado C
Evidencia directa	Radiografías o evaluación periodontal en los 5 años anteriores	No evidencia de pérdida de hueso/inserción	Pérdida <2mm	Pérdida ≥2mm
	Pérdida ósea vs. Edad	<0.25	.25-1.0	>1.0
Evidencia indirecta	Fenotipo	Depósitos grandes de biofilm con niveles bajos de destrucción	Destrucción proporcional a los depósitos de biofilm	El grado de destrucción supera las expectativas teniendo en cuenta los depósitos de biofilm; patrones clínicos específicos que sugieren periodos de progresión rápido y/o patología de aparición temprana; por ejemplo, patrón incisivo-molar; falta de respuesta prevista a tratamiento de control bacteriano habituales
Factores modificadores	Tabaquismo	No fumador	<10 cig/ día	≥10 cig/día
	Diabetes	Normal con /sin diabetes	HbA1c <7 con diabetes	HbA1c >7 con diabetes

4.1.4.1 Tratamiento periodontal no quirúrgico (TPNQ).

En los años de 1960 se confirmó por medio de Løe y Silness que existía una relación de causa y efecto entre las bacterias de la biopelícula y la respuesta inflamatoria del huésped. Surgió entonces la terapia periodontal que se centra en eliminar el cálculo de la superficie dental y cemento infectado que se alberga en la superficie radicular de una manera quirúrgica o no quirúrgica (Ciantar, 2014).

El éxito de la terapia periodontal depende de los procedimientos que están destinados a eliminar los organismos patógenos que se encuentran en la placa dental asociada con la superficie del diente y dentro de otros nichos en la cavidad oral. La terapia consiste en enfoques mecánicos y quimioterapéuticos que minimizan y eliminan la placa bacteriana que es la etiología primaria de la gingivitis y periodontitis (Aimetti, 2014).

La fase inicial de la terapia periodontal no quirúrgica es: el detartraje, fisioterapia oral, alisado radicular y control de placa. El detartraje se realiza de manera meticulosa con instrumentos de mano o escariadores para eliminar la placa supragingival y otros factores locales que causan retención de placa. El raspado y alisado radicular (RAR) es la eliminación subgingival de las superficies radiculares, el RAR lleva a un desbridamiento periodontal de la raíz cuyo objetivo final será una área biológicamente aceptable para una inserción saludable (Van der Weijden et al., 2019).

El raspado se define como la instrumentación capaz de eliminar el cálculo supragingival y sus acumulaciones macroscópicas. Esta remoción mecánica de depósitos calcificados ha sido el estándar de oro para la terapia periodontal durante muchos años ya que, es parte de la iniciación y progresión de la enfermedad periodontal. El alisado radicular se define como la instrumentación que elimina los microorganismos de la superficie de la raíz o bolsa periodontal que se encuentran en el cálculo, cemento y dentina infectada que está adherida. Las superficies radiculares se someten a cambios estructurales y patológicos que conducen la entrada de bacterias y productos al cemento y dentina radicular, por lo que su eliminación es fundamental durante el tratamiento de periodontitis (Cobb & Sottosanti, 2021).

4.1.4.2 Revaloración.

La eliminación de bolsas es definida como la reducción de la profundidad de las bolsas hasta los niveles del surco gingival y se considera uno de las principales objetivos de la terapia periodontal. La estrategia se centra en mejorar la limpieza de la superficie radicular colonizada para iniciar una cicatrización restableciendo la anatomía periodontal y crear un ambiente oral que solo nos lo dará el abordaje correcto (Graziani et al., 2018).

Los sitios que pueden no responder a una sesión de tratamiento no quirúrgico requieren una intervención quirúrgica. Sólo después de la reevaluación del resultado logrado por la terapia no quirúrgica debe considerarse la cirugía, basado de la profundidad residual al sondaje y de la presencia de inflamación así como sangrado al sondaje. Las profundidades al sondaje iniciales ≤ 5 mm están controladas por terapia no quirúrgica. Diversos autores concluyen que todos los casos de enfermedad periodontal deben tratarse primero sin

cirugía y se complementan con otros medios antimicrobianos. Si la profundidad de sondaje de la bolsa es ≥ 5 mm después de una sesión de RAR será indicación clara para una intervención quirúrgica (Caffesse & Echeverría, 2019).

4.2 Microbiología periodontal, factores de virulencia y mecanismos moleculares de patogenicidad.

4.2.1 Microbioma oral.

Se define microbioma a una comunidad característica de microbios que ocupa un hábitat específico y definido, con diversas actividades fisicoquímicas; por lo tanto, no solo hablamos de microorganismos, si no también de todo lo que su actividad implica (Teles et al., 2021). En cavidad oral se encuentran diversos microorganismos habitando, localizados en las superficies duras de los dientes o en las superficies epiteliales de la mucosa. Estas superficies están en estrecha relación con la saliva y el líquido crevicular gingival (GCF) (Lamont et al., 2018).

El Instituto Nacional de Salud (NHI) de Estados Unidos en su proyecto de microbioma humano (PHM) identificó y analizó los microorganismos asociados a la salud y a la enfermedad de cada individuo y sus investigaciones los condujeron a las siguientes lecciones: Las comunidades microbianas orales son especialmente diversas; la variedad de microorganismos que habitan en la cavidad oral es mucho mayor que la encontrada en otras zonas, como la piel o las vías respiratorias. La diversidad de bacterias en la placa dental tanto subgingival, como supragingival, es la segunda más alta del cuerpo humano, esto nos explica la complejidad del ecosistema oral. Existe un microbioma oral específico asociado a la salud, es decir, un conjunto de microorganismos que se consideran indicadores de salud en cavidad oral, este es mucho más amplio y variado en la cavidad oral que en otros sitios del cuerpo, lo que muestra la importancia de mantener un equilibrio bacteriano oral. La diversidad y cantidad de microbios característicos en cada área de la boca varían considerablemente, incluso entre personas sanas. Además, hay una fuerte afinidad en cada nicho, lo que significa que ciertos microbios prefieren vivir en lugares

específicos dentro de la boca (lengua, encías o dientes) y estas preferencias pueden diferir entre distintos individuos (Teles et al., 2021).

Los microorganismos establecen una relación simbiótica caracterizada por beneficios recíprocos. Las poblaciones comensales, al no generar efectos perjudiciales, desempeñan una función esencial en la regulación de las especies patógenas, inhibiendo su adhesión a la mucosa oral. No obstante, cuando las bacterias patógenas logran superar esta barrera protectora proporcionada por los microorganismos comensales, pueden inducir procesos infecciosos y patologías, alterando así la homeostasis del microbioma oral (Deo & Deshmukh, 2019).

4.2.2 Placa dentobacteriana.

Representa un elemento etiológico primordial en la génesis y evolución de la periodontitis crónica. La placa consiste en una biopelícula compleja, caracterizada por una elevada concentración de microorganismos patógenos y productos metabólicos tóxicos, los cuales poseen la capacidad de inducir la activación de las células del sistema inmunológico, promoviendo la liberación de diversos mediadores proinflamatorios (Yamashita & Takeshita, 2017).

La formación de dicha biopelícula facilita el reclutamiento y la migración de un considerable número de células inmunes hacia los tejidos periodontales, lo que culmina en un proceso inflamatorio local crónico y sostenido. Los mediadores proinflamatorios secretados por las células inmunocompetentes no solo desempeñan un rol en la defensa contra los agentes microbianos, sino que también contribuyen significativamente a la degradación y destrucción de los tejidos periodontales, comprometiendo la integridad estructural del periodonto (Xiao Wei XU et al., 2022).

La comunidad microbiana que induce una respuesta del huésped desregulada y destructiva se le conoce como triada patógena, identificando en ella a *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola* que bajo un acúmulo de carga bacteriana alta se genera un aumento en la inflamación clínica (Lamont et al., 2018).

4.2.3 Disbiosis y microorganismos periodontopatogenos.

La disbiosis oral hace referencia a un desequilibrio o alteración en la comunidad microbiana de la cavidad oral, la cual puede originarse a partir de diversos factores como enfermedades, una deficiente higiene oral, el uso de medicamentos y dieta. Este desequilibrio favorece el desarrollo de múltiples enfermedades tanto orales como sistémicas, entre las que se incluyen caries dental, periodontitis, cáncer oral, enfermedades cardiovasculares y diabetes. Este trastorno se caracteriza por un aumento de bacterias patógenas y una disminución concomitante de bacterias beneficiosas (Maier, 2023).

La bacteria que juega un papel importante para el inicio de este desequilibrio es *Porphyromonas gingivalis*, pues ha mostrado factores de virulencia interactuando en sitios sanos que progresaron a enfermedad, a diferencia de *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola* que se han expresado posterior a una degradación de tejido. *Porphyromonas gingivalis* manipula la inmunidad del huésped influyendo en las actividades bactericidas e inflamatorias generando una aptitud adaptativa de la comunidad microbiana que genera un entorno inflamatorio favorable promoviendo la enfermedad (Lamont et al., 2018).

Otro patógeno a considerar es *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, el cual en 1996 fue reconocido como uno de los principales agentes etiológicos de la periodontitis. Pertenece a la familia Pasteurellaceae, es un bacilo gramnegativo, capnofílico y anaerobio facultativo. Se considera uno de los patógenos más relevantes en las formas agresivas de la enfermedad periodontal, ha sido descrito e identificado como el agente causal exclusivo de la periodontitis agresiva localizada (B et al., 2021).

4.2.3.1 Factores de virulencia y respuesta del huesped.

Los factores de virulencia, expresados a nivel molecular y genómico, constituyen elementos esenciales en la capacidad de los patógenos para establecer interacciones exitosas con el huesped. Estos determinantes intervienen en procesos clave como la adhesión a receptores específicos, la colonización de nichos ecológicos particulares y la adaptación metabólica al microambiente tisular. Entre los principales mecanismos se incluyen la síntesis y secreción de toxinas, así como de enzimas extracelulares capaces de

degradar componentes estructurales o modular las respuestas celulares, lo que facilita la progresión de la infección (Cross, 2008).

De manera paralela, las características intrínsecas del huésped representan un componente modulador del desenlace clínico. Factores como la competencia del sistema inmunitario, el estado nutricional y las variaciones genéticas que condicionan la respuesta inmunológica innata y adaptativa ejercen un impacto decisivo tanto en la susceptibilidad a la infección como en la expresión fenotípica de la virulencia del agente patógeno (Leitão, 2020).

4.2.3.2 Patogenicidad, virulencia y mecanismos de invasión bacteriana.

Las bacterias poseen mecanismos de patogenicidad específicos que se manifiestan cuando logran superar las defensas del huésped. Un microorganismo patógeno tiene la capacidad de inducir daño en diferentes niveles de un organismo susceptible. La virulencia se entiende como una medida cuantitativa de la patogenicidad y se determina en función de la cantidad de microorganismos necesarios para producir una enfermedad, lo cual refleja el grado de patogenicidad de un agente. La eficacia de estos mecanismos permite clasificar a una bacteria como poco o altamente virulenta; puesto que, ciertos patógenos de relevancia médica pueden ocasionar una elevada mortalidad (Justice et al., 2014).

Así mismo, las bacterias han desarrollado características que les permiten invadir el microambiente del huésped, expresar receptores superficiales especializados que facilitan la adhesión, permanecer en dichos sitios mediante procesos de colonización, evadir la respuesta inmunitaria y, finalmente, ocasionar daño tisular con el propósito de acceder a nutrientes esenciales para su crecimiento y multiplicación. En este sentido, los determinantes de virulencia se definen como los componentes microbianos que favorecen tanto la supervivencia como la proliferación del patógeno durante el proceso infeccioso (Justice et al., 2014).

4.2.4 *Porphyromonas gingivalis*.

El papel de *Porphyromonas gingivalis* en la patogénesis de la enfermedad periodontal se atribuye a su amplio repertorio de factores de virulencia, los cuales facilitan tanto su

defensa frente al huésped como la destrucción de tejidos y células epiteliales. Entre estos se incluyen las fimbrias, hemaglutininas, cápsula, lipopolisacárido, vesículas de membrana externa y gingipainas proteolíticas. La acción coordinada de estos determinantes de virulencia trasciende el entorno periodontal y la cavidad oral, ya que *Porphyromonas gingivalis* presenta capacidad de diseminación hacia sitios distantes (Shahoumi et al., 2023).

4.2.4.1 Gingipainas.

Las gingipainas son enzimas proteolíticas producidas por *Porphyromonas gingivalis*, se caracterizan por ser cisteín-proteasas con actividad muy potente, y se dividen en dos tipos principales: Arg-gingipainas (RgpA y RgpB) que degradan proteínas en sitios que contienen arginina y Lys-gingipaina (Kgp) la cual actúa sobre residuos de lisina (Chow et al., 2022).

Son esenciales para la patogenicidad en la enfermedad periodontal, pues son factores de virulencia clave que no solo destruyen directamente el tejido periodontal, sino que también manipulan la respuesta inmune y la inflamación, creando un entorno favorable para la progresión de la periodontitis (Guo et al., 2010).

Las gingipainas cumplen múltiples funciones que explican en gran medida la capacidad destructiva de *Porphyromonas gingivalis*, estas enzimas rompen proteínas estructurales de la encía y el ligamento periodontal, como colágeno, fibronectina y laminina, favoreciendo la destrucción de los tejidos de soporte dentario, generando así una degradación de tejidos del huésped; inactivan anticuerpos, como la IgG, y componentes del sistema del complemento, lo que ayuda a la bacteria a sobrevivir en un ambiente hostil, y alteran la función de neutrófilos y otras células defensivas logrando una evasión del sistema inmune; modifican la cascada de la coagulación y la respuesta de citoquinas, amplificando la inflamación crónica característica de la periodontitis generando una disrupción de la coagulación y la respuesta inflamatoria. Y degradan proteínas séricas (como la hemoglobina), liberando hemo y péptidos, que el mismo patógeno lo utiliza como fuente de hierro y energía (Bao et al., 2014).

4.2.5 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

La patogenicidad de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* depende de una serie de factores de virulencia que actúan de manera coordinada, entre los más importantes se encuentra la leucotoxina (LtxA), las adhesinas y fimbrias, el lipopolisacárido (LPS), las vesículas de membrana externa (OMVs) que tienen la capacidad de persistir en el entorno periodontal, evadir los mecanismos de defensa del huésped y contribuir de manera decisiva a la progresión de la enfermedad periodontal (Gholizadeh et al., 2017).

Enzimas extracelulares como las proteasas y las colagenasas se consideran otro mecanismo de patogenicidad, ya que tienen la capacidad de degradar proteínas estructurales del tejido conjuntivo, como el colágeno y la fibronectina, además de inactivar componentes del sistema inmune. En este grupo la proteína ribosómica L2 (RPL2) tiene un lugar, ya que, recientemente se ha asociado con funciones de virulencia y mecanismos de resistencia bacteriana (Leitão, 2020).

4.2.5.1 Proteína ribosómica L2 (RPL2).

RPL2 es una de las proteínas estructurales más conservadas y esenciales del ribosoma, presente tanto en procariotas como en eucariotas. Forma parte de la subunidad grande del ribosoma (50S en bacterias). Es esencial para la unión del ARN de transferencia (ARNt) al sitio peptidiltransferasa y participa directamente en la formación del enlace peptídico durante la síntesis de proteínas. Tiene una función central e irremplazable en el proceso traduccional (Diedrich et al., 2000).

Aunque su función primaria es ribosomal, en las últimas décadas se ha visto que varias proteínas ribosómicas “moonlighting” (es decir, con funciones adicionales fuera del ribosoma) pueden participar en mecanismos de virulencia, incluyendo la adhesión, invasión y modulación inmunitaria (Liu & Jeffery, 2020).

RPL2 se localiza en la superficie bacteriana y es secretada a través de vesículas de membrana externa, donde interactúa con proteínas del huésped. Específicamente en *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, RPL2 está implicada en la respuesta inflamatoria del huésped y en la estimulación de citocinas proinflamatorias,

contribuyendo así al daño tisular periodontal. En modelos de otras bacterias (como *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori* o *Mycoplasma spp.*), RPL2 ha sido identificada como antígeno inmunogénico, lo que dicta tener un rol en la evasión del sistema inmune o en la activación de respuestas inmunes específicas (Zijngel et al., 2012).

4.3 Respuesta inmunológica del huésped.

Los mecanismos responsables del reconocimiento de estructuras microbianas, tóxicas o alergénicas en el organismo pueden clasificarse en dos categorías generales, respuestas inmunitarias innatas y adquiridas. La respuesta adaptativa suele activarse posteriormente a la respuesta innata, desempeñando un papel crucial en la defensa sostenida y la memoria inmunológica del huésped (Hajishengallis, 2015).

Las respuestas inmunitarias codificadas genéticamente en el huésped corresponde al sistema inmunitario innato. Están diseñadas para identificar *patrones moleculares asociados a patógenos* (PAMPs), que son compartidos por múltiples microorganismos y toxinas. Dado que los receptores de reconocimiento del sistema innato están ampliamente distribuidos en diversas células del organismo, esta respuesta está preparada para activarse de manera rápida e inmediata tras el contacto con un patógeno o toxina invasora. Por lo tanto, constituye la primera línea de defensa del huésped frente a las agresiones externas (Chaplin, 2010; Hajishengallis, 2015).

Las respuestas inmunitarias específicas que dependen de elementos genéticos que se reorganizan somáticamente corresponde al sistema inmunitario adquirido. Este proceso de recombinación permite la formación de receptores altamente especializados capaces de unirse con gran afinidad y especificidad a antígenos únicos y particulares, presentes en estructuras foráneas específicas. Está constituido por un número limitado de células que poseen especificidad para antígenos particulares de patógenos, toxinas o alérgenos. Tras el reconocimiento del antígeno, estas células deben proliferar y diferenciarse para alcanzar una cantidad suficiente que permita una respuesta efectiva. La respuesta adaptativa suele activarse posteriormente a la respuesta innata, desempeñando un papel crucial en la defensa sostenida y la memoria inmunológica del huésped (Chaplin, 2010; Hajishengallis, 2015).

4.3.1 Respuesta del huésped ante la enfermedad periodontal.

El mantenimiento de la salud periodontal depende de un equilibrio adecuado en la respuesta inmune e inflamatoria para preservar la homeostasis entre el huésped y los microorganismos. No obstante, en la periodontitis, la homeostasis se ve alterada debido a la acción destructiva de los microorganismos o a disfunciones en la regulación inmunitaria del huésped, lo que da lugar a una patogenicidad persistente (Xiao Wei XU et al., 2022).

Las respuestas inflamatorias excesivas provocan alteraciones disbióticas, previamente mencionadas, acompañadas de la degradación del tejido periodontal y del hueso alveolar. Los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) son las células que probablemente desempeñan un papel fundamental en la destrucción de estos tejidos puesto que liberan grandes cantidades de enzimas y agentes que dañan los tejidos, como especies reactivas de oxígeno, lisozimas, colagenasas y elastasa. Asimismo, secretan citocinas y quimiocinas proinflamatorias que perpetúan la inflamación crónica. Estos mediadores inmunológicos pueden entrar en la circulación sistémica, exacerbando los efectos proinflamatorios generales asociados a la periodontitis (Loos & Van Dyke, 2020).

La respuesta inmune desregulada del huésped frente a los microorganismos disbióticos locales se puede explicar de la siguiente manera: Existe un primer contacto directo entre el microbioma y las células del huésped, incluyendo células del tejido periodontal como las epiteliales de la mucosa y los fibroblastos gingivales, junto con otras células del sistema inmune. Debido a la continua agresión provocada por la microbiota local y el proceso de masticación, células inmunes como los fagocitos mononucleares (MNP), las células presentadoras de antígenos (APCs) y ciertos subconjuntos de células T (especialmente las células T helper tipo 17 o Th17) permanecen en el área y pueden ser activadas (Pan et al., 2019).

Las interacciones entre el microbioma y las células del huésped desencadenan una primera oleada de liberación de citocinas, mediada por la activación de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) y sus vías de señalización asociadas. Entre las citocinas más relevantes se encuentran la familia de la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF), todos ellos conocidos por sus

efectos proinflamatorios. Estas moléculas no solo estimulan la respuesta de los linfocitos, sino que también contribuyen al daño de los tejidos (Pan et al., 2019).

Tras la estimulación por parte del microbioma, los MNPs, APCs y linfocitos locales liberan un segundo grupo de citocinas que están estrechamente vinculadas a la diferenciación de tipos específicos de linfocitos. Estas citocinas activan vías de señalización que promueven la maduración y diferenciación de las células inmunes. Cada tipo celular secretará un patrón único de citocinas que puede funcionar como un ciclo de retroalimentación positiva o actuar directamente como un efector. Los efectos de estas citocinas y de las células diferenciadas son complejos e incluyen el fortalecimiento de la barrera mucosa, la regulación de microorganismos patógenos, la modulación (activación o inhibición) de la actividad osteoclástica y la supresión de la respuesta inmune excesiva (Pan et al., 2019).

4.3.2 Inflamación crónica sistémica como eje común de la periodontitis y la artritis reumatoide.

La enfermedad periodontal no se limita a una patología localizada en los tejidos de soporte dental, sino que constituye un proceso inflamatorio crónico con repercusiones sistémicas. Diversas investigaciones han demostrado que la respuesta inmune desencadenada por la infección periodontal puede inducir un estado inflamatorio sistémico de bajo grado, caracterizado por la liberación de citocinas proinflamatorias, proteínas de fase aguda y mediadores oxidativos que impactan en órganos distantes. Este fenómeno establece una conexión entre la periodontitis y múltiples enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, la artritis reumatoide y las alteraciones respiratorias, que comparten vías inflamatorias comunes y mecanismos inmunopatogénicos interrelacionados. Analizando esto, la periodontitis se considera un potencial foco contribuyente a la inflamación sistémica crónica, con implicaciones clínicas más allá del ámbito odontológico (Cecoro et al., 2020; Tattar et al., 2025).

4.4 Artritis reumatoide.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune inflamatoria sistémica crónica que se asocia a un proceso patológico que daña principalmente a las articulaciones.

Los síntomas más frecuentes son dolor, rigidez y sensibilidad en éstas mismas, que se traduce en artralgia, inflamación, enrojecimiento e incluso limita el movimiento articular del paciente y durante este proceso pueden dañarse otros órganos extraarticulares generando complicaciones sistémicas y discapacidad progresiva (Radu & Bungau, 2021) (Guo et al., 2018).

Las características principales de la AR incluyen la hiperplasia e inflamación de la membrana sinovial, la deformación del cartílago y del tejido óseo, así como la producción de anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA) y factores reumatoides (FR), los cuales constituyen autoanticuerpos característicos de esta enfermedad. Asimismo, la AR puede presentar manifestaciones sistémicas, tales como alteraciones esqueléticas, pulmonares, cardiovasculares y trastornos de índole psicológica. Rara vez entra en remisión total y requiere de una terapia farmacológica continua (Kmiólek & Paradowska-Gorycka, 2022).

Existe mucha claridad en los factores que juegan un rol importante en la presentación del desarrollo como riesgo para la AR, que son: factores genéticos, ambientales y estocásticos, siendo estos últimos dietéticos, hábitos de consumo (tabaco) así como infecciones que pudieran producir riesgos biológicos y bacterias patógenas (Radu & Bungau, 2021).

4.4.1 Factores de riesgo.

La AR se origina a partir de factores genéticos y epigenéticos, sin embargo, los elementos ambientales desempeñan igualmente un papel fundamental en su desarrollo. La interacción entre la predisposición genética y las influencias ambientales provoca una desregulación del sistema autoinmune, mientras que la activación persistente de las células inmunitarias contribuye al establecimiento de un estado inflamatorio crónico (Jiang et al., 2023).

4.4.1.1 Factores genéticos.

Diversos estudios han estimado que la predisposición genética contribuye en aproximadamente un 50 % al desarrollo de la AR. Esta enfermedad puede clasificarse en dos subtipos principales según la presencia o ausencia de anticuerpos antiproteína

citrulinada (ACPA). Dicha clasificación conlleva diferencias significativas en los factores de riesgo asociados, siendo que los pacientes ACPA positivos (ACPA+) presentan una correlación más estrecha con factores genéticos en comparación con aquellos que no presentan estos anticuerpos (Radu & Bungau, 2021; Sherina et al., 2022).

Los autoantígenos específicos de la AR no pueden ser eliminados por completo. Las modificaciones postraduccionales de estos antígenos, como la citrulinación, acetilación y carbamilación, inducen respuestas autoinmunes al desencadenar la producción de autoanticuerpos relevantes para la patogénesis de la enfermedad. Estos autoanticuerpos forman complejos inmunes que atraen y activan diversas células del sistema inmunológico, proceso considerado como el principal mecanismo molecular implicado en el desarrollo y la progresión de la AR (Jiang et al., 2023).

Este factor tiene mayor influencia, se presenta un aumento de la prevalencia de su padecimiento si existe un familiar de primer grado con AR diagnosticada, porque se han identificado múltiples locigenéticos específicos que se asocian a un mayor riesgo de AR (Paul et al., 2017).

4.4.1.2 Factores ambientales.

4.4.1.2.1 Tabaquismo.

Estudios indican que existe relación entre el tabaquismo y la AR, pues se asocia con la generación de ACPA, la presentación de proteínas citrulinadas y con el FR, que nos indican interacciones biológicas que impulsan el desarrollo o la autoinmunidad relacionada con la AR (Deane et al., 2017).

4.4.1.2.2. Vitamina D.

La falta de vitamina D puede estar relacionada en la patogénesis de algunas enfermedades autoinmunes. Se considera una hormona inmunoreguladora. (Paul et al., 2017).

Diversos estudios han encontrado que la AR va en disminución en individuos que mantienen una ingesta alta de vitamina D, siendo su consumo de forma dietética o en

suplementos. Así mismo, estudios epidemiológicos han dado como resultado que pacientes con AR tienen niveles reducidos de vitamina D, por lo que indican que su ingesta se expresa en forma inversa a la actividad que tiene la AR (Aslam et al., 2019).

4.4.1.2.3 Periodontitis.

La EP, junto con la microbiota oral y pulmonar, ha sido identificada como uno de los sitios primarios para la iniciación de la respuesta inmunitaria en la AR. *Porphyromonas gingivalis*, anaerobia gram-negativa, es considerada agente etiológico importante en la EP crónica, y destaca por su capacidad única de citrulinar proteínas mediante la acción de su enzima peptidilarginina deiminasa bacteriana (PPAD) (Laugisch et al., 2016; Deane et al., 2017).

Investigaciones previas han evidenciado que la PPAD, a diferencia de la peptidilarginina deiminasa (PAD) de origen humano, no depende de la presencia de iones de calcio (Ca^{2+}) para su activación. Esta enzima bacteriana se activa en condiciones de pH elevado y exhibe una preferencia por la citrulinación de residuos de arginina localizados en el extremo carboxilo terminal (C-terminal) de las proteínas. La formación de péptidos citrulinados resulta de la acción combinada de las gingipaínas de arginina (Rgp), que fragmentan polipéptidos en segmentos más cortos con argininas en el extremo C-terminal, seguido de la rápida citrulinación catalizada por la PPAD (Perricone et al., 2019).

Las modificaciones postraduccionales inducidas por *Porphyromonas gingivalis* pueden generar una exposición crónica a estos péptidos citrulinados, particularmente en el tejido periodontal. Esta exposición sostenida podría propiciar la ruptura de la tolerancia inmunológica en individuos con predisposición genética, facilitando así la producción de autoanticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA), que desempeñan un papel crucial en la patogénesis de la AR (Perricone et al., 2019).

4.4.2 Respuesta del huésped ante la artritis reumatoide.

En la AR, la inflamación crónica desencadena procesos de destrucción ósea, degradación del cartílago y afectación de la sinovial. La destrucción ósea se caracteriza por un desequilibrio en la formación ósea, donde los macrófagos, activados por las células

T colaboradoras CD4 (células Th), liberan citocinas proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6), las cuales facilitan la osteoclastogénesis. Estas citocinas también promueven la producción del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y del ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL) por las células de la articulación sinovial. Además, estas citocinas activan el RANKL en las células osteoblásticas, lo que permite su unión al receptor RANK en las células precursoras de osteoclastos, promoviendo de esta manera la maduración de los osteoclastos (Choy, 2012; Kmiołek & Paradowska-Gorycka, 2022).

La osteoclastogénesis, puede ser inhibida por la osteoprotegerina, la cual bloquea la vía de diferenciación de los osteoclastos al inactivar el RANKL. Como consecuencia, los osteoclastos maduros se encargan de la degradación de la osteonectina y el agregano que es la proteína central del proteoglicano específico del cartílago (CSPCP), lo que resulta en la destrucción crónica de las articulaciones afectadas (Choy, 2012; Kmiołek & Paradowska-Gorycka, 2022).

Las citocinas proinflamatorias, como el TNF- α , IL-1 e IL-6, inducen a los fibroblastos sinoviales a liberar metaloproteinasas de matriz (MMPs), enzimas encargadas de la degradación del cartílago, que sirven como biomarcadores específicos de la destrucción cartilaginosa en la AR. Estas MMPs se encuentran reguladas negativamente por los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs), por lo que el equilibrio entre las MMPs y los TIMPs es crucial para el mantenimiento de la homeostasis en el metabolismo del cartílago (Choy, 2012; Kmiołek & Paradowska-Gorycka, 2022).

Las células Th son responsables de la iniciación de la respuesta inmunitaria, mientras que las células T reguladoras (Treg) desempeñan un papel crucial en la regulación de dicha respuesta. Una vez diferenciadas, las células Th17 producen la interleucina 17 (IL-17), la cual, al interactuar con diversas células del microambiente, activa la inflamación y estimula la expresión del ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL), lo que a su vez activa los osteoclastos. En la AR, se observa un desequilibrio en la proporción de células Th17 y Treg, lo cual puede contribuir significativamente a la

progresión de la enfermedad, dado que una alteración en este equilibrio favorece la inflamación crónica y la destrucción de tejidos articulares (Choy, 2012; Kmiołek & Paradowska-Gorycka, 2022).

4.5 Relación artritis reumatoide-enfermedad periodontal.

4.5.1 Citrulinación.

La citrulinación es un proceso enzimático mediante el cual la peptidilarginina se convierte en peptidilcitrulina, una modificación postraduccional que es catalizada por una familia de enzimas conocidas como peptidilarginina deiminases dependientes de calcio (PAD). Aunque la citrulinación fisiológica de sustratos específicos ocurre en diversos tipos de células y tejidos en individuos sanos, y la citrulinación patológica se presenta como un fenómeno común asociado a la inflamación, en los pacientes con AR se observa una pérdida selectiva de la tolerancia hacia las proteínas citrulinadas (de Molon et al., 2019).

Este fenómeno ha llevado a la hipótesis de que la autoinmunidad específica contra la citrulina desempeña un papel importante en la AR. En este contexto, se ha sugerido que la bacteria *Porphyromonas gingivalis*, la cual produce una enzima con actividad PAD (denominada PPAD) y es reconocida como una de las principales causantes de la periodontitis, también podría estar involucrada en la etiología de la AR. Se postula que la colonización de *Porphyromonas gingivalis* reduce la tolerancia a los antígenos citrulinados, y que un antígeno específico, la xenolasa citrulinada, juega un papel central en el inicio de la vía patogénica que conduce al desarrollo de la AR (Lundberg et al., 2010).

4.5.2 Influencia microbiana en la citrulinación y desarrollo de artritis reumatoide.

La serie de factores de virulencia producidos por *Porphyromonas gingivalis*, siendo las gingipainas las principales, favorecen la adherencia, crecimiento, invasión y degradación de tejidos, así como la evasión y subversión del sistema inmunológico del huésped. Una de las características más destacadas de esta bacteria, en el contexto de la autoinmunidad asociada a la AR, es su capacidad para expresar una enzima citrulinante propia y única, denominada PPAD (González-Febles et al., 2020).

La PPAD (bacteriana) difiere considerablemente de las peptidilarginina deiminadas humanas (PAD) en cuanto a su secuencia, careciendo de homología con estas últimas, y parece presentar una especificidad de sustrato distinta, con una marcada preferencia por la citrulinación de las argininas en las posiciones carboxiterminales. Investigaciones han revelado que *Porphyromonas gingivalis* posee una variedad de proteínas endógenas citrulinadas que no se encuentran en otros patógenos orales comunes. La citrulinación de estas proteínas ocurre a través de un proceso de escisión proteolítica en los residuos de arginina, lo que da lugar a la generación de péptidos cortos que contienen residuos de arginina en su extremo carboxiterminal. Estos péptidos son luego citrulinados por la enzima PPAD, lo que refuerza la relación entre esta bacteria y los procesos autoinmunitarios en la AR (Lundberg et al., 2010).

Además de su capacidad para expresar PPAD, *Porphyromonas gingivalis* induce la producción de citocinas proinflamatorias como IL-6 e IL-1 β por parte de las células inmunitarias. Es por eso por lo que la infección oral causada por *Porphyromonas gingivalis* previa a la inducción de la AR potencia el sistema inmunitario estimulando una respuesta de células Th17 que puede acelerar el desarrollo de la AR. Esta bacteria también tiene la capacidad de invadir condrocitos humanos primarios cuando se cultiva in vitro, afectando las respuestas celulares, lo que puede contribuir al daño tisular durante la patogénesis de la AR (González et al., 2014).

La citrulinación asociada con la PAD (humana) puede verse aumentada por las PPAD que son derivadas de bacterias y aumenta la producción de ACPA, que pueden preceder al desarrollo de la AR y, por lo tanto, tener un papel etiológico en su patogenia (de Molon et al., 2019).

La segunda bacteria descrita como desencadenante potencial de la patogenia de la AR que ha proporcionado una nueva conexión con la EP es *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Un estudio estableció que induce hiper citrulinación en los neutrófilos del huésped mediante una activación desregulada de enzimas citrulinantes a través de la leucotoxina A. Además se asoció positivamente con los niveles de ACPA en pacientes con AR y EP (Mukherjee et al., 2018).

4.5.3. Relación enfermedad periodontal- artritis reumatoide.

La posible relación que existe entre la AR y EP puede darse debido a 1.La existencia común de factores de riesgo para las dos enfermedades como la edad, el tabaquismo y género, 2.Un desequilibrio inmunológico común, 3.Un riesgo genético compartido ó 4. Periodontopatógenos que podrían contribuir a la etiología de enfermedades reumáticas. (Stefan Reichert,2013).

Las revisiones sistemáticas coinciden con la plausibilidad biológica de la interrelación entre la AR y la EP a través del desarrollo de la autoinmunidad. Se propuso recientemente la disbiosis de las membranas mucosas como un sitio extraarticular donde se forman los autoanticuerpos relacionados con la AR, apoyándose en la creciente evidencia de la fuerte correlación entre la inflamación mucosal y la presencia de autoanticuerpos sistémicos (Holers et al., 2018).

En poblaciones genéticamente susceptibles, la presencia de EP, ya sea inducida por infección o inflamación, activa la producción de anticuerpos contra "autoantígenos", tales como los péptidos citrulinados, lo que sensibiliza al sistema inmunológico a reconocer estos péptidos como autoantígenos. Se ha sugerido que la EP podría funcionar como un desencadenante en la generación de ACPA, debido a la virulencia de las bacterias asociadas con la EP, como *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, o debido a la respuesta inflamatoria predominante en los tejidos periodontales, particularmente mediada por neutrófilos (Eezammuddeen et al., 2023)

El ACPA es conocido por su alta sensibilidad y especificidad para predecir la progresión de la AR. Los eventos patológicos que conducen a la generación de ACPA, los cuales anteceden tanto a los síntomas como al diagnóstico de la AR, son de naturaleza multifactorial, y se ha sugerido que la EP representa uno de los factores de riesgo independientes para su aparición. En la revisión sistemática actual, se encontró que la mayoría de los estudios sobre AR y EP informaron sobre la frecuencia de seropositividad de ACPA en pacientes con AR, tanto con como sin EP (Eezammuddeen et al., 2023).

El Workshop de periodoncia del 2018 establece en el consenso #3 de la nueva clasificación periodontal, que existe un estudio reciente de metaanálisis en el que se encuentra asociación positiva entre AR y EP, por lo que dicta, existe evidencia que la periodontitis puede contribuir a la patogenia de la AR, y por lo tanto, se necesitan estudios longitudinales para clasificar esta asociación (Jepsen et al., 2018).

4.6 Expresión de miRNA.

Los miRNA pueden usarse como biomarcadores informativos para evaluar y monitorear el estado fisiopatológico del cuerpo (Cuevas-González et al., 2021).

Son pequeños RNA, de 19 a 23 nucleótidos de longitud, que se han identificado como moléculas que pueden afectar la estabilidad y síntesis de proteínas del RNA mensajero (RNAm). Se desconoce cuál es la regulación específica y la función biológica de los miRNA, pero se ha identificado su distribución tisular en células y tejidos, así como en fluidos extracelulares siendo estos el plasma, suero, saliva. Los cambios que pueden ocurrir en el nivel y la composición del miRNA se han correlacionado con diversas condiciones fisiopatológicas teniendo una estrecha relación con enfermedades o condiciones lesivas (Weber et al., 2010).

4.6.1 Mecanismos de control inflamatorio a través de miRNA.

La inflamación es modulada en gran medida por los miRNA, cuya expresión puede alterarse en tipos celulares inmunitarios específicos. Durante la respuesta inflamatoria, la generación de miRNA se regula en varias fases, incluyendo su síntesis, procesamiento y estabilización. Estos miRNA intervienen en distintas etapas del proceso inflamatorio, desde su inicio hasta su expansión y eventual resolución, a través de mecanismos de retroalimentación positiva y negativa. En la retroalimentación positiva, se promueve no solo la eliminación de agentes patógenos, sino también la reparación del tejido afectado. En cambio, la retroalimentación negativa se activa en estados de inflamación intensa para contribuir a la restauración y mantenimiento del equilibrio tisular (Das & Rao, 2022).

4.6.1.1 miRNA antiinflamatorio.

Los miRNA antiinflamatorios son pequeños RNA no codificantes que regulan negativamente la expresión de genes relacionados con la inflamación. Actúan modulando la producción de citocinas proinflamatorias, inhibiendo vías de señalización inflamatorias como NF- κ B o MAPK y promoviendo mecanismos de resolución de la inflamación. Su función es limitar la respuesta inmune excesiva y restaurar la homeostasis tisular, protegiendo contra el daño crónico (O'Connell et al., 2012).

4.6.1.2 miRNA proinflamatorio.

Los miRNAs proinflamatorios son pequeños RNA no codificantes que favorecen la respuesta inflamatoria al aumentar la expresión de mediadores inflamatorios o activar vías de señalización inmunitarias. Estos miRNA pueden potenciar la producción de citocinas proinflamatorias, activar células inmunes y contribuir a la persistencia de la inflamación crónica. Su desregulación está asociada con enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas (O'Connell et al., 2007).

4.6.2 Expresión de miRNA en enfermedad periodontal.

Análisis recientes, indican cómo los miRNAs, incluyendo miR-24, miR-30b y miR-142-3p, regulan la inflamación periodontal. Establecen que, estos miRNAs contrarrestan la inflamación periodontal y la destrucción tisular relacionada con la inflamación. Se encontró que, la sobreexpresión de miR-24, miR-30b y miR-142-3p suprimió la producción de citoquinas inflamatorias como TNF- α , IL-12p40 e IL-6 en respuesta a lipopolisacáridos (LPS). Estos miRNAs regulan las citoquinas a niveles tanto transcripcionales como post-transcripcionales. Además, se demuestra que miR-24, miR-30b y miR-142-3p inhiben la expresión de TLR4 y la activación de NF- κ B en la vía TLR4-NF- κ B (X. Peng et al., 2023).

Un estudio del 2022, identificó dos nuevos miRNAs, miR-30b-3p y miR-125b-1-3p, con enfoque en la enfermedad periodontal y su relación con la gravedad de la enfermedad. Se encontró que la expresión de estos miRNAs se correlaciona con la severidad de la periodontitis, es decir, se asoció con el desarrollo y la progresión de esta, sugiriendo su

potencial como biomarcadores para evaluar el estado de la enfermedad periodontal (Zhu & Zhong, 2022).

Se ha evaluado también, la expresión de miRNAs en la saliva de individuos fumadores y no fumadores afectados por enfermedad periodontal y los resultados mostraron que los niveles salivales de miR-146a, miR-146b, miR-142-3p, miR-155 y miR-203 se encontraron más elevados en pacientes con periodontitis en comparación con el grupo control, independientemente del hábito de fumar. Se observó que los fumadores presentaban un incremento notable en la expresión de miR-142-3p respecto a los no fumadores, proponiendo que el tabaquismo podría influir en la elevación de este miRNA tanto en condiciones de salud como en enfermedad periodontal (Adamouli et al., 2024).

4.6.3 Expresión de miRNA en artritis reumatoide.

Los sinoviocitos tipo fibroblastos (SFL) son células mesenquimales altamente especializadas que forman una parte esencial de la capa sinovial que recubre las articulaciones diartrodiales. Bajo condiciones normales, los SFL sintetizan componentes de la matriz extracelular (MEC) y del líquido sinovial, desempeñando funciones esenciales de lubricación y nutrición del cartílago, lo que contribuye al mantenimiento de la homeostasis articular. No obstante, múltiples investigaciones han demostrado que los SFL participan de manera central en diversos procesos patológicos presentes en la sinovia de pacientes con AR (Dakin et al., 2018).

La desregulación de diversos miRNA es un factor determinante en los comportamientos biológicos anormales de los sinoviocitos tipo fibroblastos de la AR. La expresión modificada de estos miRNA se asocia a múltiples rutas intracelulares, entre las cuales destacan significativamente las vías Wnt, NF- κ B, JAK/STAT (Janus quinasa/transductor de señal y activador de la transcripción) y TLR. Los primeros miRNA identificados con expresión diferencial en los SFL de AR se encuentran miR-155, miR-146a y miR-125a-3p, considerados cruciales en la modulación de la respuesta inflamatoria y la patogénesis de la enfermedad (Stanczyk et al., 2008).

En los FLS de la AR, la expresión de miR-155 aumenta de forma notable cuando estas células son estimuladas con el TNF- α . Este miRNA no solo tiene un reconocido papel proinflamatorio en las células del sistema inmune, sino que también potencia la producción y liberación de factores inflamatorios por parte de los FLS, contribuyendo así a la progresión de la inflamación en la AR (Xie et al., 2018).

La literatura indica que, miR-125a-3p actúa sobre los FLS en AR. La proteína MAST3 regulada por miR-125a-3p, al activarse revierte los efectos beneficiosos del aumento de este miRNA, promoviendo la progresión de la AR. Este miRNA actúa inhibiendo las vías de señalización Wnt/ β -catenina y NF- κ B, por lo que desempeña un papel crucial para la modulación de la inflamación y la proliferación celular en la AR (Y. Wang et al., 2021).

MiR-146a regula la respuesta inflamatoria en la AR, controlando la proliferación celular, modificando el metabolismo y limitando la capacidad osteoclastogénica de FLS. Estudios han demostrado que la ausencia o deficiencia de miR-146a provoca un aumento del daño articular inflamatorio en modelos experimentales de artritis mediada por TNF. Además, miR-146a ejerce un efecto inhibitorio sobre la producción de mediadores inflamatorios y sobre la liberación del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) por parte de los FLS (Saferding et al., 2017).

MiR-142-3p desempeña un papel relevante en la regulación de procesos celulares en la AR y otras enfermedades. En los fibroblastos sinoviales, su sobreexpresión puede inducir apoptosis mediada por TGF- β , lo que indica una función clave en el mantenimiento de la homeostasis celular dentro del tejido sinovial. Esta capacidad reguladora lo posiciona como un factor importante en la progresión de la enfermedad (R. Wang et al., 2024).

Estudios en modelos experimentales, como la esclerosis lateral amiotrófica, han revelado que miR-142-3p presenta una expresión anormal asociada con mecanismos patológicos como la disfunción mitocondrial, la apoptosis, el estrés del retículo endoplasmático y la excitotoxicidad por glutamato. Asimismo, se ha relacionado con la regulación de genes implicados en patologías neurodegenerativas, lo que subraya su

importancia como regulador molecular y potencial diana terapéutica en procesos inflamatorios y degenerativos (Matamala et al., 2018).

Un estudio reciente identificó que los niveles plasmáticos de miR-30b-5p están significativamente disminuidos en pacientes con AR en comparación con individuos sanos. Observaron también una correlación negativa entre los niveles de miR-30b-5p y la actividad de la enfermedad, sugiriendo que, miR-30b-5p podría desempeñar un papel en la regulación de la inflamación y la progresión de la AR (Lu et al., 2024).

5. MÉTODOS

5.1 Diseño de estudio.

El presente estudio realizado fue un estudio comparativo. Los conocimientos que tienen los investigadores son de manera abierta. La participación del investigador es experimental. El tiempo en que suceden los eventos corresponde a prospectivo. La relación que guardan entre sí los datos son longitudinales.

5.2 Universo de estudio.

Se evaluaron pacientes con previo diagnóstico de enfermedad periodontal del Posgrado de Periodoncia de la Facultad de Odontología, de la Universidad Autónoma de Nuevo León, y pacientes con previo diagnóstico de artiritis reumatoide remitidos por el Centro de Especialistas en Artritis y Reumatismo (CEAR).

5.3 Tamaño de la muestra.

La variable que se evaluó fue de tipo cuantitativa. En este caso se evaluó la cantidad de enfermedad periodontal. Se trató de una población infinita que estimó el tamaño de la muestra con la aplicación de la siguiente fórmula general:

$$n = \frac{z^2 pq}{e^2}$$

Para el presente proyecto se determinaron los siguientes valores obtenidos del artículo “*Comparison of microRNA profiles of human periodontal diseased and healthy gingival tissues*” y que fueron definidos para determinar el tamaño de la muestra:

$z= 1.96$ para 95% confiabilidad

$p=0.145$

$q=0.855$

$e= 0.114$

Para obtener el tamaño de la muestra se sustituyeron los valores y se obtuvo que:

$$n = \frac{z^2 pq}{e^2} \quad n = \frac{(1.96)^2 (0.145)(0.855)}{(0.114)^2} \quad n = 36$$

De aquí se obtuvo que el número total de pacientes fue de 36, los cuales fueron divididos en 4 grupos. (Grupo A: 7 pacientes con artritis reumatoide y enfermedad periodontal, Grupo B: 8 pacientes con artritis reumatoide sin enfermedad periodontal, Grupo C: 10 pacientes únicamente con enfermedad periodontal, Grupo D: 11 pacientes sanos) y fueron seleccionados de manera aleatoria, elegidos mediante los criterios de inclusión y exclusión definidos en el presente estudio.

5.4 Criterios de selección:

5.4.1 Criterios de Inclusión.

- Pacientes de ambos de sexo, de 20 a 80 años de edad, los cuales se dividieron en cuatro grupos y fueron aceptados:
 - Pacientes sistémicamente sanos y con enfermedad periodontal estadio II o III, grado B.
 - Pacientes con artritis reumatoide y periodonto sano.
 - Pacientes con artritis reumatoide y enfermedad periodontal.
 - Pacientes sistémicamente sanos y periodonto sano.

5.4.2 Criterios de exclusión.

- Pacientes con otra enfermedad sistémica adicional a la artritis reumatoide.
- Pacientes fumadores.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes en ingesta de bifosfonatos.
- Pacientes ASA III y ASA IV.

- Pacientes bajo tratamiento anticoagulante.
- Pacientes con obesidad
- Pacientes que hayan estado bajo un tratamiento antibiótico 6 meses anteriores a su selección.

5.4.3 Criterios de eliminación.

Durante el protocolo se eliminaron 8 pacientes del estudio debido a que entraban dentro de alguna de las siguientes consideraciones:

- Pacientes que decidieron abandonar su tratamiento.
- Pacientes que no siguieron las indicaciones del tratamiento.
- Pacientes que durante el transcurso del tratamiento fueron diagnosticados con otra enfermedad sistémica.
- Pacientes que por algún motivo de salud comenzaron con toma de medicamentos que sean motivo de exclusión.
- Pacientes de sexo femenino que en el transcurso del estudio presentaron positivo a embarazo.

5.5 Descripción de procedimientos.

Inicio de evaluación clínica.

5.5.1 Fase diagnóstica.

La primera cita se destinó para la selección de pacientes con las características requeridas para el protocolo de investigación y su evaluación intraoral. Reunidas las características necesarias se explicó al paciente el protocolo, se resolvieron preguntas y se entregó el consentimiento informado para registrar firma y autorización del paciente.

5.5.2 Consentimiento informado.

El consentimiento informado es un documento que redacta la información que ha recibido acerca de la afección que presenta y sus opciones de tratamiento. El paciente recibió la información y se le explicó el motivo de la investigación, y se le cuestionó si

deseaba formar parte de él. Se le dió a conocer los distintos procedimientos por realizar iniciando con toma de biopsias, índice de placa, índice de sangrado y terapia periodontal no quirúrgica, finalizando con una segunda toma de biopsia. La finalidad de nuestro consentimiento fué que el paciente con expresión voluntaria mostrara su intención de participar en la investigación. (ANEXO 3)

5.5.3 Historia clínica.

Después de admitir al paciente, entró en la primera fase, en la que se realizó la historia clínica, la cual consistió en una serie de preguntas con la finalidad de indagar su información médica englobando antecedentes médicos patológicos y no patológicos de los cuales se registraron datos relevantes sobre enfermedades o incluso intervenciones quirúrgicas existentes, así como antecedentes familiares y hojas de registro de asistencias, evoluciones y tratamientos propuestos. (ANEXO 1)

5.5.4 Evaluación intraoral.

En la evaluación intraoral, se realizó un análisis periodontal completo, es decir, se describió de manera detallada como se encontró la salud periodontal del paciente. Se determinó mediante la toma de medidas de profundidad al sondaje para evaluar la presencia de bolsas periodontales y los sitios activos de sangrado al sondaje, se realizó con una sonda North Carolina y se midieron las 6 caras del diente mesial, media y distal por vestibular, así como también por palatino o lingual. La medida en cuanto a ancho de encía queratinizada también se registró, así como la movilidad o presencia de furcas. Se tomaron y evaluaron las radiografías periapicales y en conjunto con el periodontograma, se clasificó al paciente de acuerdo con la clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias del 2017. Los grupos de trabajo fueron: pacientes con AR y EP, pacientes con AR sin EP, pacientes sin AR con EP y pacientes sanos sin AR y sin EP. (ANEXO 2)

5.5.5 Índice de sangrado.

Para la evaluación del estado gingival se empleó el índice de sangrado propuesto por Ainamo y Bay, el cual permite determinar la presencia de inflamación gingival mediante

la observación de sangrado tras el sondaje. Se utilizó la misma sonda periodontal North Carolina, asegurando una presión ligera y estandarizada (aproximadamente 20–25 g). La sonda se introdujo suavemente en el surco gingival, recorriendo la pared gingival de cada diente. Se evaluaron las superficies: mesial y distal por vestibular y lingual/palatino. Se observó y registró la presencia o ausencia de sangrado dentro de los 10 segundos posteriores al sondaje. Para determinar el puntaje final se calculó dividiendo el número total de sitios que presentaron sangrado entre el número total de sitios examinados, y el resultado obtenido se multiplicó por 100 para expresarlo en porcentaje. (ANEXO 5)

5.5.6 Índice de placa dentobacteriana.

Mediante una inspección visual, con el uso de un espejo intraoral y soluciones reveladoras, se realizó el control de placa dentobacteriana. Se realizó un examen clínico para poder detectar presencia de placa en la superficie de los dientes. La placa dentobacteriana la clasificamos en supragingival, si se localizó en áreas visibles de la cavidad oral y en subgingival si la encontramos dentro del surco gingival. Se realizó la evaluación como referencia al índice de O'Leary, en este índice las superficies dentales que se registran son 4: cara mesial, vestibular, distal y lingual. Para determinar el puntaje final, es decir su promedio, se sumó el número total de caras con placa dentobacteriana, se dividió este número por la cantidad total de caras presentes en la boca y se multiplicó por 100. (ANEXO 4)

5.5.7 Control de placa dentobacteriana.

Las indicaciones brindadas al paciente para mantener un buen control de placa fueron mediante la enseñanza de la técnica de cepillado (Stillman modificado) utilizando un cepillo GUM 411, el uso de hilo dental y cepillos interdentes marca GUM en caso de que éstos últimos fueran necesarios.

Inicio de procedimientos clínicos.

5.5.8 Detartraje.

En esta primera cita clínica, previo al inicio de el detartraje, sin modificar la situación inicial clínica del paciente se tomó la primera biopsia (epitelio y tejido conectivo de la col o tejido de granulación). La biopsia se enjuagó con solución salina y se colocó en

solución RNA Later, se codificó y se traslado al laboratorio de microbiología de la UANL para su almacenamiento temporal a -80° siguiendo la especificaciones del producto. El detartraje se realizó en todas las caras de las piezas dentales eliminando la placa supragingival de manera meticulosa, fue realizado con un escariador marca NSK varios 370.

5.5.9 Raspado y alisado radicular de boca completa.

En la segunda cita, se realizó el raspado y alisado radicular con la finalidad de eliminar el cálculo supragingival y subgingival y el cemento infectado que se encontró en las superficies radiculares. Se trabajó por cuadrantes anestesiando la zona correspondiente con articaína con epinefrina al 2%. El raspado y alisado radicular se realizó con las curetas Gracey 11/12 (cara mesial), 7/8 (caras bucal-lingual), 13/14 (cara distal) y 5/6 (zona anterior), todas ellas de la marca Hu-Friedy. Para verificar que las zonas quedaron totalmente limpias y lisas se pasó un explorador para confirmar que no existiese irregularidades en las superficies. El protocolo clínico que se siguió fue cuadrante I y IV en el día agendado, y a las 24 horas el cuadrante II y III.

5.5.10 Cita de reevaluación.

Las primeras 2 semanas posterior a los raspados y alisados radiculares se citó al paciente para control de placa y reforzar técnica de cepillado. Se le dió cita en 2 semanas más, concluyendo así un periodo total de recuperación para el paciente de 4 semanas. A las 4 semanas mencionadas se actualizó el periodontograma, índice de placa dentobacteriana e índice de sangrado. En esta cita de reevaluación se dio por concluida la fase higiénica del tratamiento y se tomó la segunda biopsia del estudio, la biopsia se enjuagó con solución salina y se colocó en solución RNA Later, se codificó y se traslado al laboratorio de microbiología de la UANL para su almacenamiento temporal a -80°.

5.5.11 Alta de paciente.

Se dio cita de revisión en 1 semana posterior a la segunda biopsia, se analizó el patrón de cicatrización y se realizó la alta periodontal del paciente, siempre y cuando los parámetros clínicos evaluados hayan mostrado valores y signos que consideramos en

salud. Al paciente que se le realizó terapia periodontal y se encontró con estabilidad periodontal se colocó en el programa de mantenimientos para brindarle seguimiento con control de placa, fisioterapia oral y detartraje cada 3 meses durante el 1er año posterior a su tratamiento, siguiendo la clasificación de Merin. Al paciente que mantuvo bolsas residuales arriba de 5mm activas se ingresó al programa quirúrgico del Posgrado.

Procesamiento de biopsias.

5.5.12 Toma de primera biopsia.

En los pacientes sanos se tomó la biopsia del epitelio y tejido conectivo de la col, y en pacientes con enfermedad periodontal se tomó del tejido de granulación. La primera toma se realizó antes de iniciar los tratamientos de raspado y alisado radicular y detartraje. Las muestras se colocaron en solución RNA Later, se codificaron y se trasladaron al laboratorio de microbiología de la UANL para su almacenamiento temporal a -80°.

5.5.13 Toma de segunda biopsia.

La toma de la segunda biopsia se realizó en la cita de reevaluación del paciente. La toma fue del epitelio y tejido conectivo de la col, se colocó en solución RNA Later se codificaron y se trasladaron al laboratorio de microbiología de la UANL para su almacenamiento temporal a -80°. Se realizó revisión post-operatoria a los 7 días de la toma de biopsia.

5.5.14 Envío de muestras al laboratorio de la Universidad de Michigan.

Una vez completadas las 53 tomas de biopsias de los pacientes que participaron en el estudio, las muestras se enviaron al laboratorio de miRNA de la Universidad de Illinois Chicago, que en conjunto con los especialistas iniciamos con la identificación y procesamiento de las muestras para obtener resultados.

5.5.15 Lisis tisular y preparación de RNA.

La extracción de RNA total, incluyendo miRNA, se realizó utilizando el miRNeasy Mini Kit (QIAGEN, Alemania), siguiendo las indicaciones del Quick-Start Protocol del fabricante. Este procedimiento se basa en la tecnología de membrana de sílica, que

consiste en membranas inorgánicas en columnas hechas principalmente de sílice, con estructuras microporosas que permiten la separación selectiva, para la purificación de RNA de alta calidad a partir de muestras biológicas.

5.5.15.1 Preparación y manejo de la muestra (congelación/homogenización).

1. Las muestras fueron colocadas en un crisol de porcelana (Fig 1 A) y tratadas con nitrógeno líquido (Fig 1 B) con el objetivo de preservar la integridad del material genético y facilitar la manipulación del tejido. El enfriamiento rápido a bajas temperaturas permite detener de manera inmediata la actividad de las ribonucleasas (RNAsas), enzimas responsables de la degradación del RNA, garantizando así la estabilidad del material antes de su procesamiento. Una vez congeladas, las muestras fueron trituradas hasta obtener un polvo fino homogéneo (Fig 1 C). La trituración homogénea expone al material de forma uniforme al reactivo de lisis.

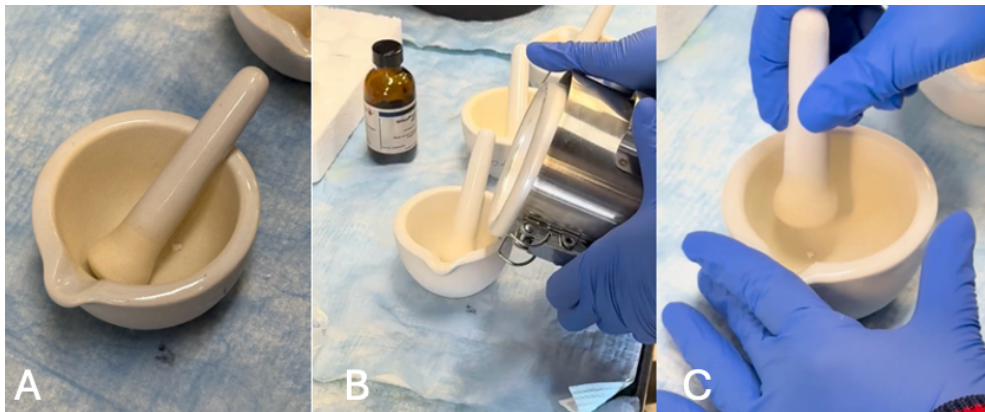


Fig 1. Preparación y manejo de la muestra. A. Muestra en crisol. B. Nitrógeno líquido C. Proceso de trituración mediante el uso de mortero y pistilo de porcelana.

5.5.15.2 Lisis y desnaturalización.

2. Se agregó 1400 ml de QIAzol Lysis Reagent al crisol con la muestra (Fig 2 A). El reactivo utilizado desnaturaliza proteínas, rompe membranas y desactiva RNAsas. Al entrar en contacto directo éste se congeló debido al uso previo de nitrógeno, por lo que, la muestra se cubrió con aluminio para evitar contaminación cruzada y

se espero 10 minutos para entrar a temperatura ambiente y poder mezclar la muestra con el agente y homogenizar (Fig 2 B). El resultado de este paso fue una consistencia acuosa/liquida, que se asemejó al agente colocado (Fig 2 C).

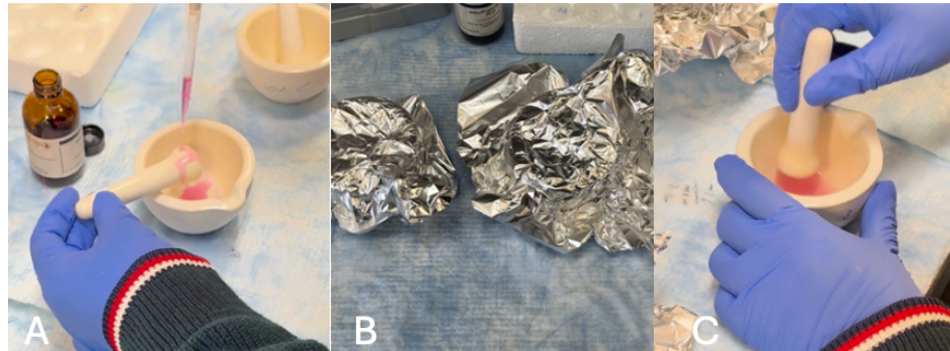


Fig 2. Lisis y desnaturalización. A. Uso de QIAzol Lysis Reagent B. Tiempo de espera para conseguir temperatura ideal C. Mezcla y homogenización de la muestra.

5.5.15.3 Separación de fases.

3. Se transfirió la muestra a un nuevo tubo, se agregó 280ml de cloroformo y se agitó durante 15 segundos con un mezclador vortex, para lograr la separación de las fases (Fig 3 A).
4. Posterior a ello la muestra se centrifugó durante 15 min a 12,000 x g a 4°C. (Fig 3 B).
5. Una vez terminada la fase de centrifugado, se obtuvo una muestra con 3 fases características (Fig 3 C). Al mezclar y centrifugar con cloroformo se crea una separación en fases: la fase acuosa superior contiene la mayor parte del RNA (incluidos los miRNA), la interfase concentra ADN y proteínas, y la fase orgánica inferior contiene fenoles y lípidos. Este paso separa químicamente los componentes celulares para recuperar el RNA en una fracción relativamente pura.

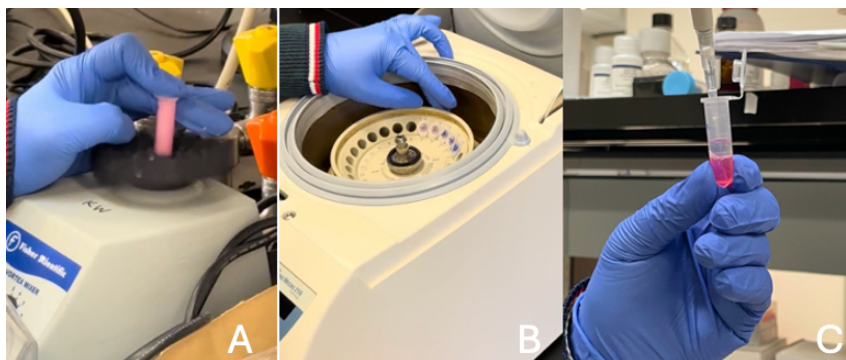


Fig 3. Separación de fases. A. Mezclador Vortex B. Centrifugado C. Muestra obtenida de 3 fases: Acuosa superior, interfase, orgánica inferior.

5.5.15.4 Precipitación y unión del RNA.

6. Con el uso de una pipeta, la fase fue cuidadosamente recuperada y se colocó a un nuevo tubo, esta se mezcló con 1050ml de etanol al 100% y se cargó y descargó 4 veces la muestra para homogenizar (Fig 4 A y B).

Al mezclar la fase acuosa con alcohol se reduce la solubilidad del RNA y se ajustan las condiciones para que las moléculas de RNA se unan eficazmente a la membrana de sílica de la columna.

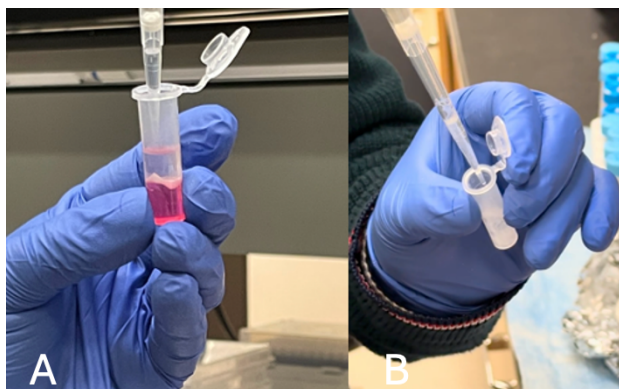


Fig 4. Precipitación y unión del RNA. A. Recuperación de la fase superior acuosa. B. Mezcla de fase con alcohol.

5.5.15.5 Lavado de la columna y elución del RNA.

7. Se recolectó 700ml de la muestra y se colocó en el tubo de colección de RNeasy® Mini, la muestra se centrifugó a ≥ 8000 x g por 15 segundos a 4°C (2 veces) para eliminar impurezas. Terminado cada ciclo de centrifugado se descargo y desecho el fluido restante (Fig 5 A).
8. Se agrego 700 ml de buffer RWT a la columna RNeasy Mini y se centrifugo ≥ 8000 x g por 15 segundos a 4°C. Se desechó el fluido sobrante.
9. Se agrego 500ml de buffer RPE al tubo de ensayo y se centrifugó a 15s por ≥ 8000 x g. Se desechó el fluido sobrante (Fig 5 B).
10. Se agrego por segunda vez 500 ml de buffer RPE al tubo de ensayo y se centrifugó 2 minutos a ≥ 8000 x g. (Fig 5 C).
11. Se transfirió la columna RNeasy Mini a un tubo de recolección nuevo de 1.5 ml. Se añadió 35 microlitros de RNase free water, directamente sobre la membrana de la columna RNeasy Mini. Se centrifugó durante 2 minutos a ≥ 8000 x g a 4°C para eluir (Fig 5 D).
12. Se transfirió la muestra a un nuevo tubo y se llevo a congelar (Fig 5 E).

La columna RNeasy Mini actúa como filtro que retiene el RNA mientras permite que la mayoría de las impurezas pasen en el filtrado. Se aplican uno o más buffers de lavado para eliminar proteínas y fenoles, sales y materiales orgánicos. El objetivo es eliminar contaminantes sin desalojar el RNA ligado a la sílica. El Rnase free water se usa para rehidratar la membrana y liberar el RNA unido. La ruptura de las interacciones con la sílica permite que el RNA pase al eluido.

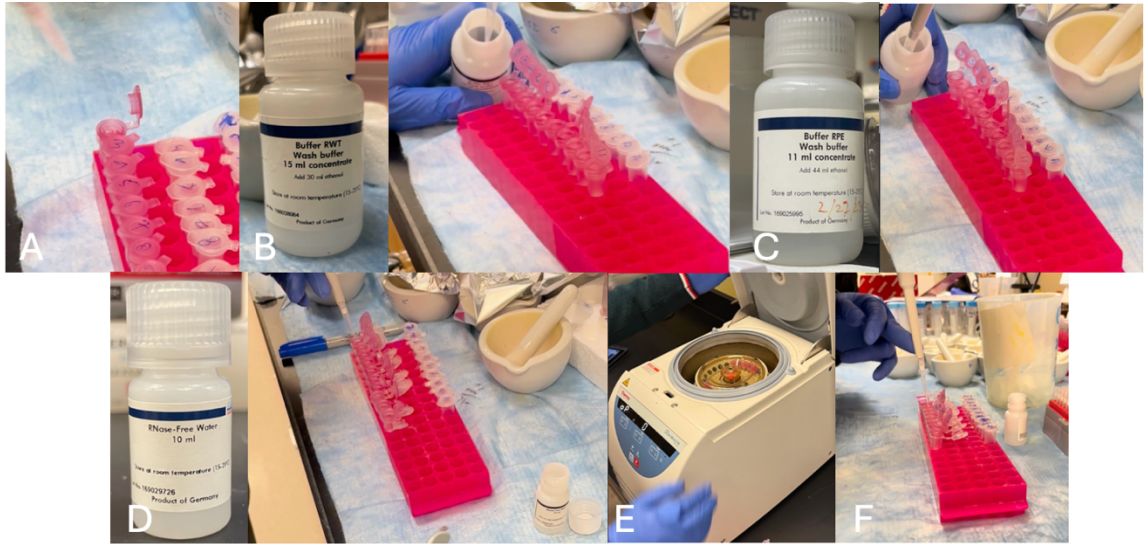


Fig 5. Lavado de la columna y elución del RNA. A. Tubos RNeasy® Mini B. Agente RWT Buffer C. Agente RPE Buffer D. Agente RNase-Free Water E. Centrifugado posterior a cada colocación de agentes F. Transferencia a tubos nuevos para continuar proceso.

5.5.16 Análisis de la calidad y cantidad del RNA mediante espectrofotometría (NanoDrop).

La concentración y pureza del RNA extraído se determinó utilizando un espectrofotómetro NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, EE. UU.) (Fig 6 A). Las mediciones se realizaron a longitudes de onda de 260, 280 y 230 nm para obtener las relaciones A260/A280 y A260/A230, indicativas de la pureza del RNA.

El NanoDrop se utiliza para cuantificar y evaluar la pureza de ácidos nucleicos o proteínas, esto se realizó mediante pequeños volúmenes de muestra (entre 1–2 μ L) colocados en el sitio examinador (Fig 6 B).

Se emplea después de la extracción del RNA para verificar que el material obtenido sea de buena calidad y pureza, evaluar la cantidad de RNA total extraído, comprobar que no haya contaminación proteica ni fenólica y confirmar si el RNA es apto para los análisis posteriores antes de continuar con los análisis de expresión génica (como RT-qPCR o RNA-seq).

De acuerdo a los resultados esperados en casa muestra analizada, un valor A260/A280 \approx 2.0 nos indica un RNA puro, mientras que un valor $<$ 1.8 indica una posible contaminación con proteínas o fenol (Fig 6 C).

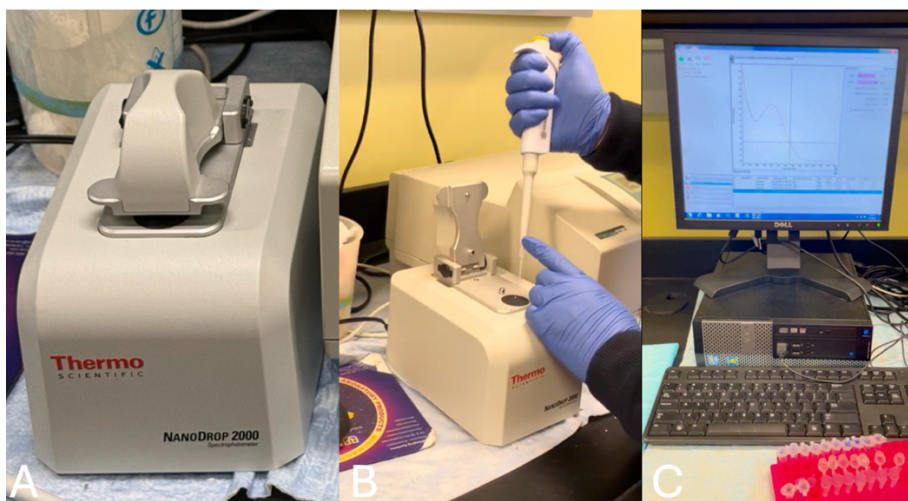


Fig 6. Análisis de cantidad y calidad de RNA. A. Espectrofotómetro NanoDrop 2000 B. Empleo de 1–2 μ L de muestra para evaluación C. Resultados de cada muestra analizada arrojados en gráfica para evaluación.

5.5.17 Síntesis de ADNc y PCR de transcripción inversa para cuantificación de ARNm y miARN.

Para el análisis de la expresión de RNA mensajero (RNAm), se obtuvo RNA total a partir de las muestras biológicas correspondientes, el cual fue cuantificado y evaluado en cuanto a su calidad. Posteriormente, se sintetizó ADN complementario (ADNc) a partir de 500 ng de RNA total utilizando un kit comercial de síntesis de ADNc de primera cadena (Invitrogen Co., Carlsbad, CA, EE. UU.), siguiendo las instrucciones del fabricante. Este procedimiento permitió la conversión del RNAm en ADNc estable, apto para su posterior amplificación y análisis.

5.5.17.1 Análisis de patógenos periodontales mediante qRT-PCR.

La evaluación del impacto de la terapia sobre la carga de patógenos periodontales se realizó mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qRT-PCR).

Se analizaron las transcripciones de genes bacterianos específicos de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis*, microorganismos estrechamente relacionados con la enfermedad periodontal. En particular, se cuantificaron los niveles de transcripción del gen que codifica la gingipaína RgpA en *Porphyromonas gingivalis* y de la proteína ribosomal L2 en *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, utilizando

cebadores específicos previamente diseñados y validados. Para garantizar que los resultados fueran precisos, se utilizó un control endógeno, siendo la beta-actina (ACTB) uno de los genes de mantenimiento (housekeeping) más utilizados para normalizar los datos. La expresión de estos genes permitió estimar de manera indirecta la carga y actividad transcripcional de los patógenos evaluados.

5.5.17.2 Evaluación de la expresión de genes proinflamatorios.

Los niveles de expresión de genes proinflamatorios se determinaron mediante qRT-PCR, utilizando cebadores directos e inversos específicos para IL-6 y TNF- α . Como control endógeno de normalización se empleó el gen gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), lo que permitió corregir variaciones en la cantidad y calidad del RNA inicial. Las reacciones de amplificación se realizaron utilizando reactivos comerciales (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.) bajo condiciones térmicas estandarizadas.

5.5.17.3 Evaluación de la expresión de miRNAs.

Para la cuantificación de miRNA maduros (miR-155a-5p, miR-125b-5p, miR-142-3p y miR-30b-5p), se adquirieron los cebadores miScript y el kit miScript II RT de Qiagen. Se transcribieron inversamente 250 ng de ARN total según las instrucciones del fabricante. Las reacciones se realizaron utilizando un cebador específico para miRNA, un cebador universal (Qiagen) y SYBR Green (Roche, Indianápolis, IN, EE. UU.). Se utilizó RNU6B como control endógeno. Los valores de Ct de las réplicas se analizaron para calcular el cambio relativo mediante el método delta-delta Ct..

5.6 Análisis estadístico

El modelo estadístico analítico de los parámetros clínicos consistirá en la aplicación de un análisis comparativo mediante una prueba *t* de diferencia de medias para muestras relacionadas en caso de que la variable muestre evidencia de normalidad, dicha prueba será determinada considerando un 95% de confiabilidad.

La estadística de prueba que será empleada para analizar los resultados es el siguiente:

$$t = \frac{\bar{d} - \mu d}{s_d / \sqrt{n}} \quad \bar{d} = \frac{\sum d_i}{n} \quad s_d = \sqrt{\frac{\sum (d_i - \bar{d})^2}{n-1}} = \sqrt{\frac{n \sum d_i^2 - (\sum d_i)^2}{n(n-1)}}$$

En caso de que la variable muestre evidencia de libre distribución será aplicada una prueba de wilcoxon para dichas muestras, la prueba será determinada considerando también un 95% de confiabilidad.

El análisis estadístico de la información molecular se llevó a cabo utilizando el software GraphPad Prism (GraphPad Software, versión 10, La Jolla, CA, EE. UU.). Los datos se expresaron como desviación estándar (DE) o como error estándar de la media (\pm EEM), a partir de $n = 6$ o 7 réplicas independientes. La significancia estadística se evaluó mediante análisis de varianza (ANOVA) para comparaciones entre más de dos grupos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

5.7 Consideraciones éticas

El presente estudio fue aprobado por el comité de bioética de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Nuevo León (Folio: 00268 SPS:010616)

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.”:

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado.

Titulo tercero. De la investigación de nuevos **recursos profilácticos**, de **diagnóstico**, **terapéuticos y de rehabilitación**. Capítulo I Artículos 61-64.

Cuando se realice investigación en seres humanos sobre nuevos (o se modifiquen) recursos profilácticos, dx, terapéuticos o rehabilitación, además deberán solicitar autorización de la Secretaría presentando documentación requerida (ver Ley).

6. RESULTADOS

En este estudio se llevo acabo una investigación acerca de los cambios clínicos y de expresión de factores de virulencia bacterianos y citocinas en pacientes con artritis reumatoide y enfermedad periodontal tras realizar tratamiento periodontal no quirúrgico en comparación a su evaluación inicial. Participó una muestra de 36 pacientes divididos en 4 grupos (Grupo A: 7 pacientes con artritis reumatoide y enfermedad periodontal, Grupo B: 8 pacientes con artritis reumatoide sin enfermedad periodontal, Grupo C: 10 pacientes únicamente con enfermedad periodontal, Grupo D: 11 pacientes sanos), con un rango de edad de 20-80 años. Se evaluaron parámetros clínicos así como una toma de biopsia de tejido gingival al inicio y al final del tratamiento periodontal para analizar los cambios clínicos y biológicos en el tejido gingival de los 4 grupos.

6.1 Comparación de las evaluaciones clínicas iniciales entre los grupos de estudio.

En la evaluación inicial se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio en todas las variables clínicas analizadas: sondeo periodontal, nivel de inserción clínica, porcentaje de sangrado y porcentaje de placa bacteriana (prueba de Kruskal-Wallis, $p = 0.0001$). Estos resultados indican que los grupos presentaban condiciones periodontales basales heterogéneas.

Tabla III. Comparación de las evaluaciones iniciales entre los grupos de estudio

Variable	Grupo	Mediana	Mínimo	Máximo	Kruskal-Wallis	Valor p
Sondeo	EP	3.25	2.20	4.90	24.40	0.0001
	EP + AR	3.25	2.20	3.60		
	Sanos	2.00	1.67	2.32		
	AR	1.80	1.30	2.20		
Inserción	EP	4.25	3.40	5.00	24.65	0.0001
	EP + AR	3.25	2.20	3.60		
	Sanos	2.01	1.67	3.15		
	AR	2.10	1.80	2.50		
Porcentaje de sangrado	EP	60.40	30.30	100.00	29.05	0.0001
	EP + AR	76.00	56.00	93.00		
	Sanos	0.00	0.00	6.25		
	AR	0.00	0.00	0.00		

	EP	71.15	30.00	100.00		
Porcentaje de placa	EP + AR	86.00	69.00	93.00	28.19	0.000
	Sanos	8.65	4.16	18.75		1
	AR	5.83	0.00	8.00		

6.1.1 Profundidad al sondeo.

Para la variable sondeo periodontal, los grupos con enfermedad periodontal (EP y EP + AR) mostraron las medianas más elevadas (3.25 mm en ambos grupos), en comparación con los grupos Sanos y AR, cuyos valores fueron menores (2.00 mm y 1.80 mm, respectivamente), evidenciando mayor profundidad de sondaje en los grupos con enfermedad periodontal.

6.1.2 Nivel de inserción clínica.

En relación con el nivel de inserción clínica, el grupo EP presentó la mediana más alta (4.25 mm), seguido del grupo EP + AR (3.25 mm). En contraste, los grupos Sanos y AR mostraron valores inferiores, lo que refleja una mayor pérdida de inserción clínica en los grupos con enfermedad periodontal.

6.1.3 Índice de sangrado.

Respecto al porcentaje de sangrado, los grupos EP y EP + AR registraron valores elevados (60.40 % y 76.00 %, respectivamente), mientras que en los grupos Sanos y AR el sangrado fue prácticamente nulo. Estas diferencias confirman la presencia de inflamación gingival en los grupos con enfermedad periodontal activa.

6.1.4 Índice de placa.

Finalmente, el porcentaje de placa bacteriana fue significativamente mayor en los grupos EP y EP + AR, con medianas superiores al 70 %, en comparación con los grupos Sanos y AR, que presentaron porcentajes bajos, evidenciando diferencias claras en el control de placa al inicio.

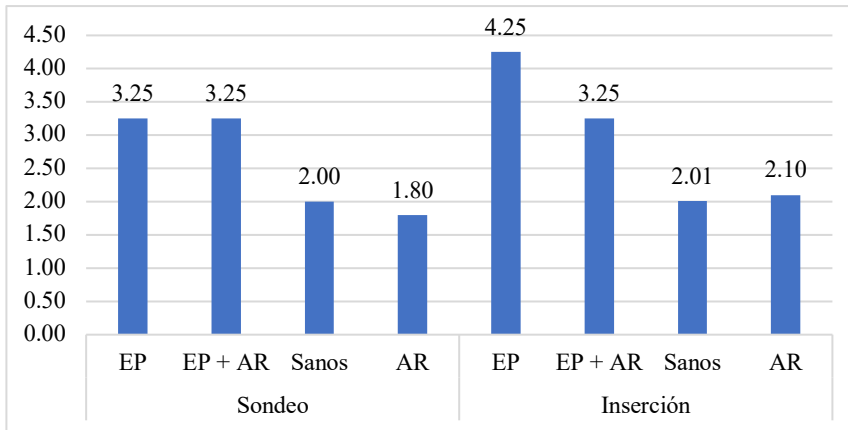


Fig 7. Mediana de la evaluación inicial del sondeo e inserción por grupo de estudio

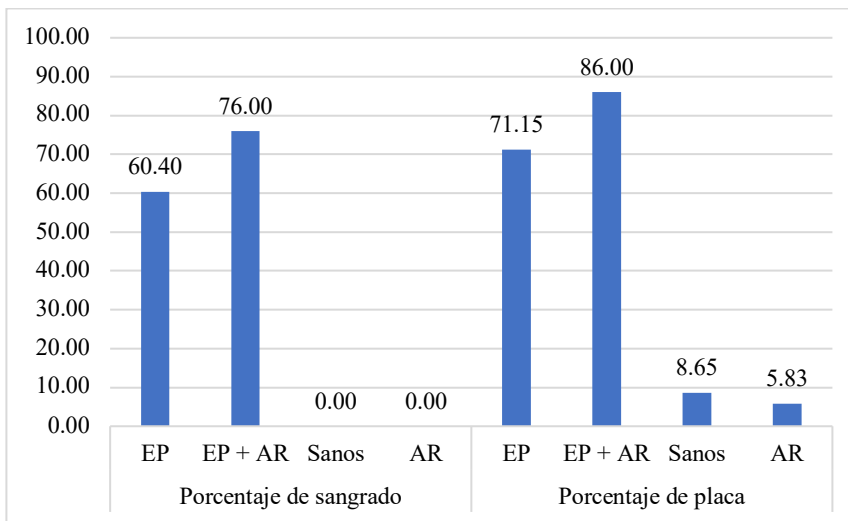


Fig 8. Mediana de la evaluación inicial del porcentaje de placa y porcentaje de sangrado por grupo de estudio

6.2 Comparación de las evaluaciones clínicas finales entre los grupos de estudio.

En la evaluación final, al comparar los grupos EP y EP + AR, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de las variables clínicas evaluadas, excepto en el nivel de inserción clínica.

Tabla.IV. Comparación de las evaluaciones clínicas finales entre los grupos de estudio

Variable	Grupo	Mediana	Mínimo	Máximo	U Mann Whitney	Prueba t
Sondeo	EP	2.35	1.60	3.50	1.61	0.2040
	EP + AR	2.00	1.68	2.40		
Inserción	EP	3.25	1.40	4.10	6.70	0.0096
	EP + AR	2.13	1.60	2.70		
Porcentaje de sangrado	EP	5.80	0.83	14.40	0.00	0.9610
	EP + AR	5.40	1.00	13.39		
Porcentaje de placa	EP	1.85	0.00	16.07	0.06	0.8048
	EP + AR	3.00	0.00	7.40		

6.2.1 Profundidad al sondeo.

El sondeo periodontal presentó medianas similares entre ambos grupos (2.35 mm en EP y 2.00 mm en EP + AR), sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.2040$), lo que sugiere una respuesta clínica comparable posterior al tratamiento periodontal.

6.2.2 Nivel de inserción clínica.

Por el contrario, el nivel de inserción clínica mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p = 0.0096$). El grupo EP + AR presentó una mediana menor (2.13 mm) en comparación con el grupo EP (3.25 mm), lo que indica una mayor ganancia de inserción clínica en el grupo que recibió el tratamiento combinado.

6.2.3 Índice de sangrado.

En cuanto al porcentaje de sangrado, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0.9610$), observándose valores bajos en ambos, lo que refleja una adecuada resolución de la inflamación gingival.

6.2.4 Índice de placa.

De manera similar, el porcentaje de placa bacteriana no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0.8048$), con valores bajos al final del estudio, lo que evidencia un control efectivo de placa tras el tratamiento.

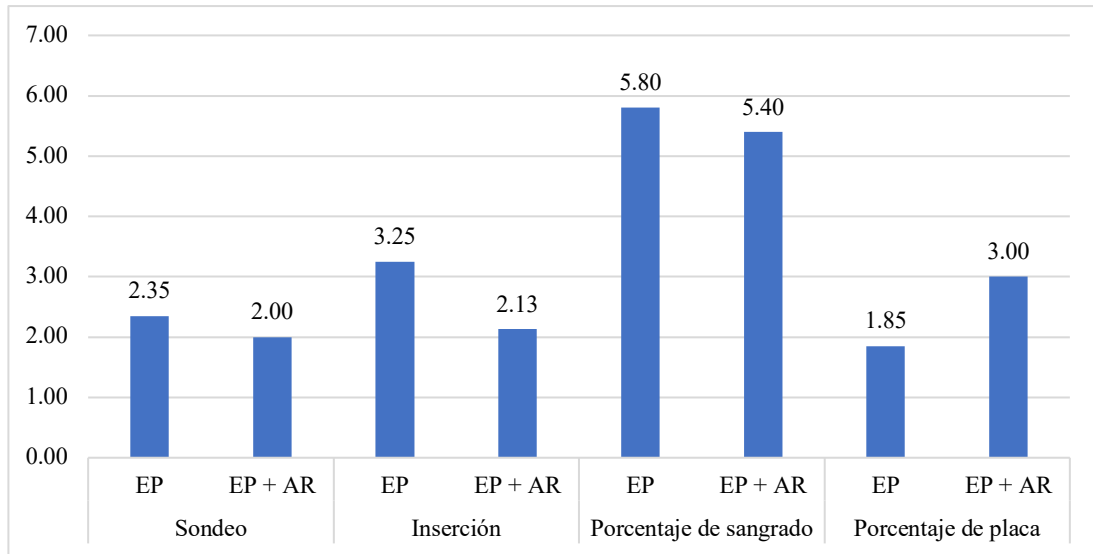


Fig 9. Mediana de las evaluaciones finales de las variables por grupo de estudio

6.3 Comparación de las evaluaciones clínicas iniciales y finales por variable y grupo de estudio.

Al comparar las evaluaciones iniciales y finales dentro de cada grupo de estudio, se observaron mejoras clínicas estadísticamente significativas en todas las variables analizadas, tanto en el grupo EP como en el grupo EP + AR, de acuerdo con la prueba de Wilcoxon ($p < 0.05$).

Tabla V. Comparación de las evaluaciones clínicas iniciales y finales, por variable y grupo de estudio

Variable	Grupo	Momento	Mediana	Mínimo	Máximo	Wilcoxon	Valor p
Sondeo	EP	Inicial	3.25	2.20	4.90	-2.80	0.0050
		Final	2.35	1.60	3.50		
	EP + AR	Inicial	3.25	2.20	3.60		
		Final	2.00	1.68	2.40		
Inserción	EP	Inicial	4.25	3.40	5.00	-2.80	0.0051
		Final	3.25	1.40	4.10		
	EP + AR	Inicial	3.25	2.20	3.60		
		Final	2.13	1.60	2.70		
Porcentaje de sangrado	EP	Inicial	60.40	30.30	100.00	-2.36	0.0180
		Final	5.80	0.83	14.40		

Porcentaje de sangrado	EP + AR	Inicial	76.00	56.00	93.00	-2.36	0.0180
		Final	5.40	1.00	13.39		
Porcentaje de placa	EP	Inicial	71.15	30.00	100.00	-2.36	0.0180
		Final	1.85	0.00	16.07		
	EP + AR	Inicial	86.00	69.00	93.00	-2.36	0.0180
		Final	3.00	0.00	7.40		

6.3.1 Profundidad al sondeo.

El sondeo periodontal mostró una reducción significativa en ambos grupos ($p = 0.0050$), indicando una disminución efectiva de la profundidad de sondaje tras el tratamiento periodontal.

6.3.2 Nivel de inserción clínica.

De igual forma, el nivel de inserción clínica presentó mejoras estadísticamente significativas en ambos grupos ($p = 0.0051$), reflejando una ganancia de inserción posterior a la intervención.

6.3.3 Índice de sangrado.

El porcentaje de sangrado disminuyó de manera significativa en ambos grupos ($p = 0.0180$), pasando de valores elevados en la evaluación inicial a valores bajos en la evaluación final, lo que evidencia una reducción importante de la inflamación gingival.

6.3.4 Índice de placa.

Finalmente, el porcentaje de placa bacteriana también mostró una reducción estadísticamente significativa en ambos grupos ($p = 0.0180$), lo que indica una mejora sustancial en el control de placa posterior al tratamiento periodontal.

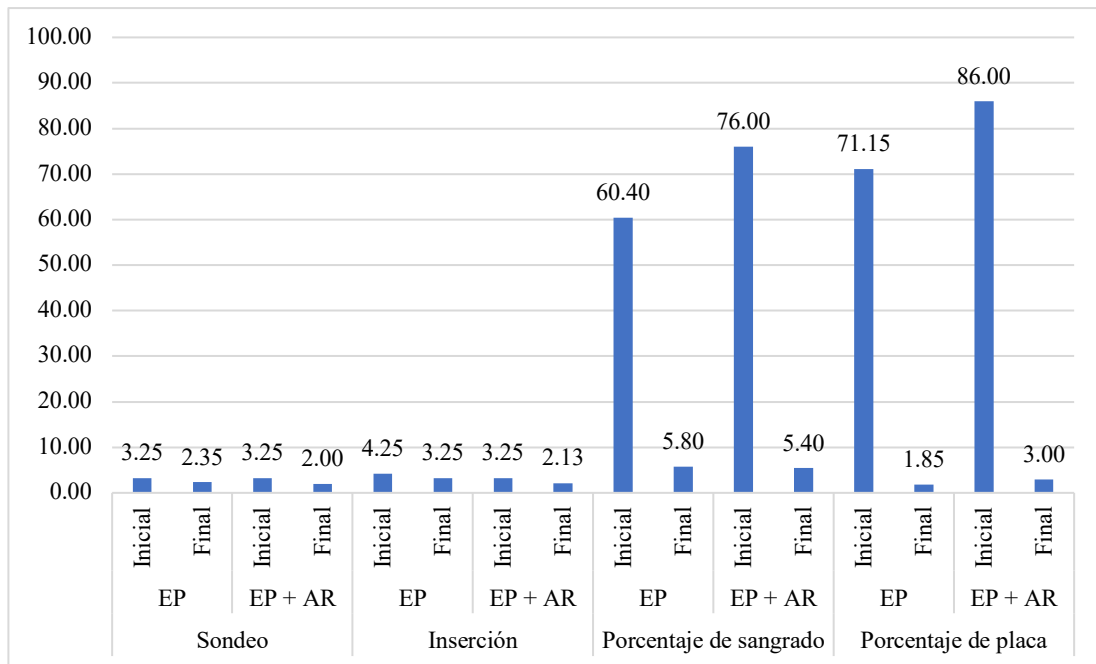


Fig 10. Mediana de las evaluaciones iniciales y finales, por variable y grupo de estudio

6.4 Expresión gingival de transcritos codificados por bacterias periodontales.

Para evaluar si la terapia periodontal no quirúrgica modula la carga bacteriana a nivel molecular, especialmente en el contexto de la artritis, comparamos la expresión génica de las bacterias periodontopatógenas *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* en biopsias gingivales de pacientes periodontalmente sanos, pacientes con enfermedad periodontal (PD) y pacientes con artritis reumatoide y enfermedad periodontal (PD+ART) antes y después de la terapia periodontal no quirúrgica (PD+T y ART+PD+T).

Este diseño permite evaluar los cambios inducidos por la terapia en la carga de transcritos microbianos en la enfermedad periodontal aislada y en la comorbilidad de artritis y periodontitis.

Datos previos de secuenciación de RNA gingival identificaron dos factores de virulencia bacteriana abundantes: la gingipaina RgpA (Pg) y la proteína ribosómica L2 (RPL2; Aa), en pacientes con periodontitis (Naqvi et al., resultados no publicados). Examinamos los niveles de expresión de RgpA y RPL2 en las biopsias gingivales tomadas de pacientes diagnosticados con enfermedad periodontal y artritis reumatoide antes y

después de la terapia periodontal no quirúrgica (4-6 semanas después del tratamiento) en comparación con un grupo de controles periodontalmente sanos.

6.4.1. Gingipaina RgpA.

En comparación con el grupo control sano, se observó un aumento significativo de la expresión de los transcritos de RgpA (cambio relativo: $32,1 \pm 5,2$) y RPL2 (cambio relativo: $12,3 \pm 1,9$) en los pacientes con enfermedad periodontal (PD). (Fig. 11).

Los transcritos de RgpA ($Ct = 34,7 \pm 2,5$) y los de RPL2 ($Ct = 32,7 \pm 1,3$) se expresaron de forma deficiente en las biopsias sanas, lo que se correlaciona con los índices clínicos (Fig. 11 A,B).

El grupo de pacientes con artritis reumatoide y enfermedad periodontal (PD + ART) presentan niveles más elevados de transcritos de RgpA (cambio relativo: $45,5 \pm 16,3$) y RPL2 (cambio relativo: $17,5 \pm 1,5$) en comparación con los controles sanos; sin embargo, sus niveles eran notablemente más elevados que los del grupo con únicamente enfermedad periodontal (PD), lo que concuerda con una inflamación aditiva o sinérgica cuando la artritis sistémica coexiste con la enfermedad periodontal.

Las biopsias gingivales tomadas entre 4 semanas después del tratamiento no quirúrgico mostraron una reducción significativa en la expresión de ambos patógenos periodontales. La expresión de RgpA se redujo de 32 a 10 veces en el grupo de pacientes con enfermedad periodontal tras el tratamiento (PD + T), mientras que los niveles tras el tratamiento en el grupo de artritis reumatoide y enfermedad periodontal (PD + ART + T) se redujeron de 45 a 18 veces (Fig. 11 A).

6.4.2 Proteína ribosómica L2 (RPL2).

La expresión de RPL2 codificada por Aa muestra un patrón de expresión similar en respuesta al tratamiento.

La expresión de RPL2 en el grupo de enfermedad periodontal (PD) se redujo de 12 veces a 5 veces post-tratamiento (PD + T), mientras que los niveles post-tratamiento de artritis reumatoide y enfermedad periodontal (PD + ART + T) se redujeron de 18 veces a 10 veces (Fig. 11 B).

Se puede observar que la carga bacteriana en el grupo artritis reumatoide y enfermedad periodontal (PD + ART) no se redujo a los niveles observados en el grupo de enfermedad periodontal en respuesta al tratamiento (PD + T). En general, estos resultados sugieren que las transcripciones de patógenos periodontales fueron significativamente más altas en las biopsias gingivales de las zonas afectadas y disminuyeron tras el tratamiento periodontal no quirúrgico, acercándose a los niveles observados en los controles sanos; sin embargo, la magnitud de la reducción fue menor en los participantes con artritis y periodontitis concomitantes que en los que solo padecían periodontitis, lo que indica una respuesta terapéutica diferencial.

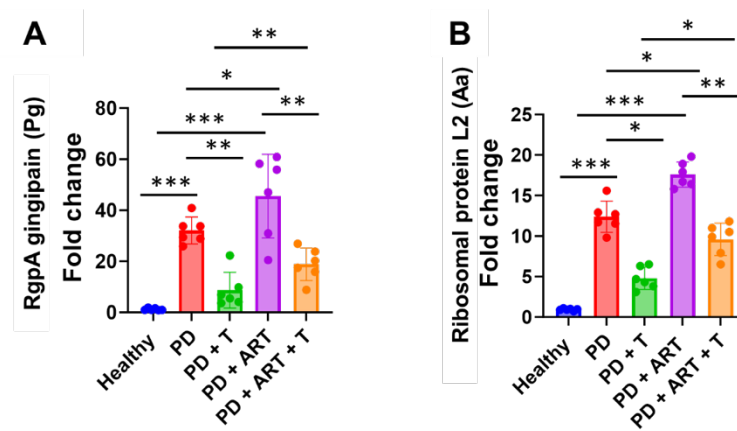


Fig 11. Expresión gingival de transcritos codificados por bacterias periodontales.

La carga bacteriana periodontal se reduce en los tejidos gingivales de los pacientes con periodontitis con o sin artritis después de la terapia periodontal no quirúrgica. La expresión de RgpA (Pg) y Rpl2 (Aa) en las biopsias gingivales se cuantificó mediante análisis de PCR cuantitativa en sujetos periodontalmente sanos ($n = 7$), con enfermedad periodontal (EP; $n = 7$) sin o con artritis (ART; $n = 7$) antes y después de 4-6 semanas tras el tratamiento ($n = 7$). Se utilizó beta actina como control endógeno. La significación estadística se determinó mediante ANOVA con pruebas de comparaciones múltiples; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. Los datos se presentan como \pm SEM de donantes independientes.

6.5 Cambios en la expresión de IL-6 y TNF- α como marcadores de inflamación caracterizados.

La enfermedad periodontal y la artritis reumatoide son enfermedades inflamatorias crónicas caracterizadas por niveles elevados de mediadores proinflamatorios. Para investigar si la terapia periodontal no quirúrgica afecta a los mediadores inflamatorios locales evaluamos los cambios en la expresión de IL-6 y TNF- α , considerados dos marcadores de inflamación muy bien caracterizados.

Nuestros resultados mostraron patrones consistentes con la amplificación de la enfermedad por la artritis reumatoide y la normalización parcial tras la terapia periodontal no quirúrgica.

En el grupo de enfermedad periodontal (PD), tanto la IL-6 (cambio relativo: $19,84 \pm 4,9$) como el TNF- α (cambio relativo: $11,8 \pm 3,7$) estaban elevados en comparación con los controles sanos, lo que refleja una inflamación gingival activa. El grupo de artritis reumatoide y enfermedad periodontal (ART+PD) mostró los niveles más altos de IL-6 (cambio relativo: $32,56 \pm 7,23$) y TNF- α (cambio relativo: $20,2 \pm 4,46$).

La terapia atenuó la expresión de citocinas tanto en el grupo de enfermedad periodontal (PD) como en el grupo de artritis reumatoide y enfermedad periodontal (ART+PD).

El grupo de enfermedad periodontal post-tratamiento (PD+T) mostró una reducción significativa de IL-6 (cambio relativo: $4,4 \pm 2,3$) y TNF- α (cambio relativo: $2,6 \pm 0,95$) hacia niveles saludables, en consonancia con las disminuciones observadas en las transcripciones de periodontopatógenos (RgpA y RPL2) (Fig. 12 A B).

En el grupo de artritis reumatoide y enfermedad periodontal post-tratamiento (ART+PD+T), la IL-6 (cambio relativo: $11,2 \pm 4,1$) y el TNF- α (cambio relativo: $9,1 \pm 2,1$) también disminuyeron significativamente en comparación con los resultados pre-tratamiento del grupo artritis reumatoide y enfermedad periodontal (ART+PD), lo que indica un beneficio terapéutico; sin embargo, los niveles tras el tratamiento en la mayoría de los sujetos se mantuvieron por encima de los observados en PD+T, lo que implica una

actividad inflamatoria residual en el estado comórbido a pesar de la reducción de la carga bacteriana. En general, estos resultados de citocinas reflejan los perfiles de transcripción microbiana (Fig. 12 A B).

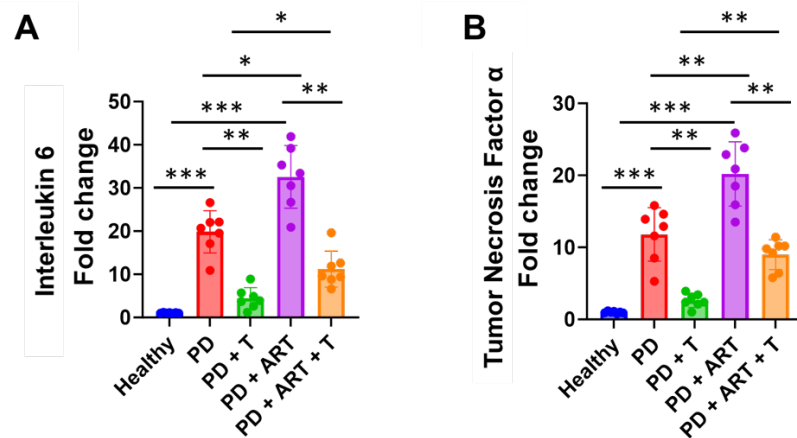


Fig 12. Análisis de marcadores inflamatorios IL-6 y TNF- α .

*Los marcadores inflamatorios IL-6 y TNF- α se regulan a la baja tras la terapia periodontal no quirúrgica. El ARN total aislado de biopsias gingivales se examinó mediante PCR cuantitativa para determinar la expresión de citocinas proinflamatorias. Los histogramas muestran la expresión relativa en controles periodontalmente sanos (n = 7), enfermedad periodontal (EP; n = 7) y artritis con enfermedad periodontal (ART+EP; n = 7), evaluados antes y 4-6 semanas después de la terapia periodontal no quirúrgica (EP+T y ART+EP+T; n = 7). Los datos se normalizaron con respecto a los controles sanos y se representaron en relación con el control de ARN pequeño RNU6. La significación estadística se determinó mediante ANOVA con pruebas de comparaciones múltiples; *p < 0,05, **p < 0,01.*

6.6 Expresión de los miRNAs proinflamatorios y antiinflamatorios post tratamiento.

Cuantificamos los miR-155 y miR-125a proinflamatorios y los miR-142-3p y miR-30b antiinflamatorios en biopsias gingivales de sujetos con enfermedad periodontal con o sin artritis reumatoide antes y después de la terapia periodontal no quirúrgica.

La respuesta a la terapia periodontal no quirúrgica difiere en el grupo de enfermedad periodontal (PD) en comparación con el grupo de artritis reumatoide y enfermedad periodontal (ART+PD).

Tras tratamiento, los pacientes con enfermedad periodontal (PD + T) muestran reducciones pronunciadas en miR-155 (2,6 veces en comparación con 8 veces) y miR-125a (cambio de $1,2 \pm 0,54$ veces), acercándose a los valores basales saludables (Fig 13 A, B).

Los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad periodontal (ART + PD) también mejoran los niveles de expresión de miRNA proinflamatorios y antiinflamatorios, pero la disminución de miR-155 (8 veces; en comparación con 14 veces antes del tratamiento) y miR-125a (cambio de pliegue: $1,94 \pm 1,1$) se ve menos afectada por el tratamiento (Fig 13 A, B).

En el grupo de enfermedad periodontal, tanto el miR-142-3p (cambio de $0,84 \pm 0,16$ veces) como el miR-30b (cambio de $0,81 \pm 0,09$ veces) aumentaron después del tratamiento (PD + T) en comparación con el grupo previo a tratamiento (PD), lo que sugiere la restauración de la señalización de miRNA antiinflamatoria y de reparación de tejidos. De manera similar, los sujetos con artritis reumatoide y enfermedad periodontal (ART + PD + T) mostraron una marcada inducción en los niveles de miR-142-3p ($0,45 \pm 0,11$) y miR-30b-5p ($0,56 \pm 0,12$) después del tratamiento en comparación con el grupo no tratado (ART + PD). (Fig 13 C, D).

En general, estos hallazgos indican que la terapia periodontal no quirúrgica reequilibra los perfiles de miRNA gingivales mediante la regulación a la baja de los miRNA proinflamatorios miR-155/miR-125a y la regulación al alza de los miRNA antiinflamatorios miR-142-3p/miR-30b, lo que refleja una mejora clínica y respalda un cambio de un microambiente proinflamatorio a uno orientado a la resolución.

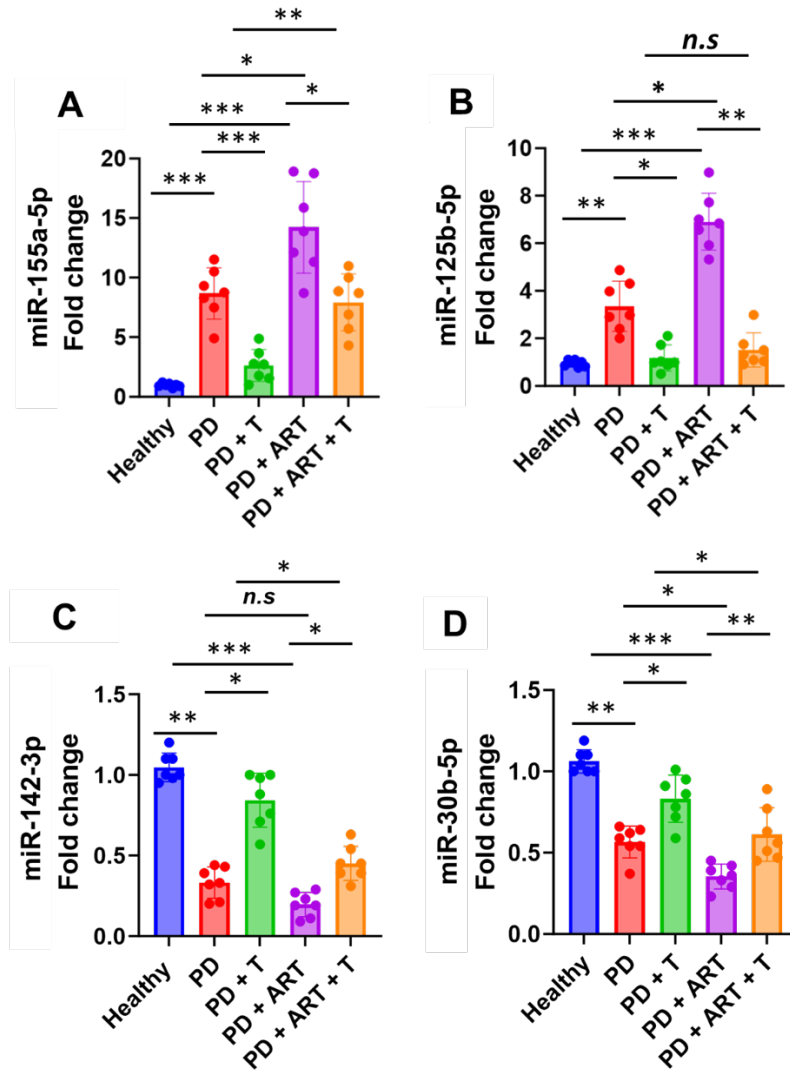


Fig 13. Expresión de microRNA proinflamatorios y antiinflamatorios

La expresión de microARN proinflamatorios y antiinflamatorios responde de manera diferente a la terapia periodontal en sujetos con EP y artritis. El ARN total aislado de biopsias gingivales se examinó mediante PCR cuantitativa para determinar la expresión de los miR-155 y miR-125a proinflamatorios y los miR-142-3p y miR-30b antiinflamatorios. Los histogramas muestran la expresión relativa en controles periodontalmente sanos ($n = 7$), enfermedad periodontal (EP; $n = 6$) y artritis con enfermedad periodontal (ART+EP; $n = 7$), evaluados antes y 4-6 semanas después de la terapia periodontal no quirúrgica (EP+T y ART+EP+T; $n = 7$). Los datos se normalizan con respecto a los controles sanos y se representan en relación con el control de ARN pequeño RNU6. La significación estadística se determinó mediante ANOVA con pruebas de comparaciones múltiples; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

7. DISCUSIÓN

La presente investigación demostró que la TPNQ produjo una mejoría clínica significativa en los pacientes con EP, tanto en aquellos con AR como en los que no presentaban comorbilidad sistémica. Se observó una disminución evidente en la profundidad de sondaje, el sangrado gingival y los índices de placa, acompañada de una mejoría en el nivel de inserción clínica, así como una notable modificación en la expresión de genes bacterianos y citocinas.

Estos hallazgos concuerdan con lo reportado por Sun y colaboradores, quienes en su estudio “*Non-surgical periodontal treatment improves rheumatoid arthritis disease activity: a meta-analysis*” confirmaron que la TPNQ mejora los parámetros clínicos periodontales y reduce la actividad inflamatoria en pacientes con artritis reumatoide. En su estudio, los pacientes con AR mostraron una respuesta clínica más moderada, lo cual sugiere que el estado inflamatorio sistémico puede limitar la resolución completa de la inflamación local (Sun et al., 2021).

En cuanto a la carga microbiana, en nuestro estudio se observó una reducción significativa en la expresión de los genes RgpA (*Porphyromonas gingivalis*) y RPL2 (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) después del tratamiento. Este hallazgo indica una disminución efectiva de los patógenos periodontales y de sus factores de virulencia, coherente con estudios previos, como lo es el de Peng y colaboradores, en su artículo “*Targeting a cysteine protease from a pathobiont alleviates experimental arthritis*” demostraron que las gingipainas, como RgpA, favorecen la diseminación sistémica de la inflamación y la exacerbación de enfermedades articulares. En modelos experimentales, se ha comprobado que la inhibición de RgpA reduce la severidad de la artritis y el daño articular, lo cual evidencia el papel de *Porphyromonas gingivalis* como factor coadyuvante en la inflamación sistémica (Peng et al., 2020).

A nivel molecular, la TPNQ produjo una modulación significativa de las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α , cuyos niveles disminuyeron tras el tratamiento. Estos resultados coinciden con los de Zhou y colaboradores, quienes en su artículo “*Effect of Non-surgical periodontal therapy on serum levels of TNF- α , IL-6 and C-reactive protein*

in periodontitis subjects with stable coronary heart disease” reportaron reducciones similares de IL-6 y TNF- α en pacientes con periodontitis y enfermedad cardiovascular estable después de la terapia periodontal (Zhou, 2013). De forma comparable, Winiati y colaboradores confirmaron en su revisión: “*Efficacy of non-surgical therapy on IL-6 levels in patients with chronic periodontitis: A systematic review*” que la TPNQ reduce las concentraciones locales y séricas de IL-6. Los pacientes con AR mantuvieron valores más altos de citocinas después del tratamiento, lo que sugiere que la inflamación sistémica persistente característica de la AR puede influir en la magnitud de la respuesta periodontal (Winiati et al., 2024).

Así mismo, el estudio de Matsuda y colaboradores “*Effect of Periodontal Treatment on Reducing Chronic Inflammation in Systemically Healthy Patients With Periodontal Disease*” analizó la respuesta inflamatoria posterior al tratamiento periodontal, buscando relación entre patógenos periodontales, inflamación periodontal y mediadores inflamatorios como IL-6 y otros marcadores sistémicos. Los resultados mostraron que la reducción de la carga bacteriana periodontal tras la terapia se asocia con una disminución significativa de la inflamación local y sistémica, apoyando el concepto de que la eliminación del biofilm subgingival es determinante en la resolución del proceso inflamatorio periodontal. La IL-6 se asocia con diversas enfermedades, como la exacerbación del COVID-19, la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal. El estudio demostró que la magnitud del efecto del tratamiento puede reflejar cambios séricos de IL-6 en individuos sistémicamente sanos con enfermedad periodontal (Matsuda et al., 2024).

Krasniqi y colaboradores reportaron una disminución estadísticamente significativa de mediadores proinflamatorios tales como TNF- α y IL-1 β tras realizar tratamiento periodontal no quirúrgico, en su estudio “*Inflammatory Cytokine Variations After Non-Surgical Periodontal Therapy Across Periodontal Stages and Grades*”, lo que sugiere una modulación efectiva de la respuesta inflamatoria del huésped posterior a la eliminación del biofilm subgingival.

Ambas citocinas desempeñan un papel central en la destrucción del tejido periodontal mediante la activación de osteoclastos, la inducción de metaloproteinasas y la

amplificación de la inflamación crónica, su disminución posterior al tratamiento respalda la eficacia de la TPNQ para controlar los mecanismos inflamatorios asociados a la progresión de la periodontitis. El estudio destaca que la reducción de citocinas inflamatorias sistémicas refleja no solo una mejoría local, sino también un impacto potencial en la inflamación sistémica, lo cual refuerza la relevancia clínica de IL-1 β y TNF- α como biomarcadores de respuesta terapéutica periodontal (Krasniqi et al., 2025).

Duran-pinedo y colaboradores investigaron los cambios en la expresión génica tanto del huésped como de la microbiota subgingival después de la TPNQ en su estudio *“Subgingival host-microbiome metatranscriptomic changes following scaling and root planning in Grade II/III Periodontitis”*. El objetivo fue entender cómo la debridación mecánica del biofilm afecta no solo los microorganismos presentes sino también la respuesta del huésped a nivel transcriptómico, lo cual está estrechamente relacionado con la producción de mediadores inflamatorios y la actividad microbiana que caracteriza la periodontitis. La evidencia de este estudio apoya el concepto de que la TPNQ altera tanto la actividad microbiana como la respuesta del huésped a nivel molecular, lo que puede explicar en parte las reducciones observadas en niveles proteicos de citoquinas inflamatorias (TNF- α y IL-1 β) tras el tratamiento clínico.

Dicho estudio confirma lo propuesto en nuestra investigación, la terapia no solo remueve el biofilm, sino que reconfigura la interacción huésped-microbioma, reduciendo la expresión de genes inflamatorios y de virulencia que eventualmente se traducen en niveles proteicos más bajos de marcadores inflamatorios (Duran-Pinedo et al., 2023).

Respecto a los miRNAs evaluados (miR-155, miR-125a, miR-142-3p y miR-30b), se evidenció un patrón de expresión compatible con la resolución de la inflamación periodontal. El miR-155, conocido por su papel proinflamatorio, mostró una disminución significativa tras la TPNQ. Este resultado concuerda con lo observado por Mogharehabet y colaboradores, quienes reportaron en *“Comparative evaluation of microRNA-155 expression level and its correlation with tumor necrotizing factor α and interleukin 6 in patients with chronic periodontitis”* una correlación positiva entre miR-155 y los niveles de TNF- α e IL-6 en pacientes con periodontitis crónica (Mogharehabet et al., 2022). Un resultado similar fue obtenido con el estudio de Radović y colaboradores, quienes

demostraron en el estudio *“MicroRNA-146a and microRNA-155 as novel crevicular fluid biomarkers for periodontitis in nondiabetic and type 2 diabetic patients”* que los niveles de miR-155 y miR-146a disminuyen tras el TPNQ, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos, lo que refuerza su utilidad como biomarcadores de respuesta terapéutica (Radović et al., 2018).

Así mismo, el estudio reciente de Venugopal y colaboradores, llamado *“Unravelling co-expressed microRNAs in periodontitis – significance for regulatory networks in inflammation and therapeutic targets”* identificó varios miRNAs que presentan patrones de expresión alterados en la periodontitis. Entre ellos, destaca la familia del miR-125, los cuales están involucrados en la regulación de procesos biológicos clave en la periodontitis, como la apoptosis, la inflamación y la remodelación tisular. Estos miRNAs modulan la expresión de genes relacionados con la respuesta inmune y la homeostasis del tejido periodontal (Venugopal et al., 2025)

El estudio de Zhu y colaboradores, *“The expression and clinical significance of miR-30b-3p and miR-125b-1-3p in patients with periodontitis”* reportó que ciertos miRNAs, como miR-30b-3p y miR-125b-1-3p, presentan niveles significativamente elevados en pacientes con periodontitis en comparación con individuos sanos, correlacionándose con la severidad de la enfermedad medida por parámetros clínicos como PPD, CAL y BOP. Este hallazgo refuerza la relevancia de los miRNAs como posibles biomarcadores diagnósticos y pronósticos en periodontitis, sugiriendo que su modulación podría tener implicaciones terapéuticas (Zhou, 2013).

En conjunto, los resultados sugieren que la TPNQ no sólo actúa como una intervención mecánica, sino también como un modulador de la respuesta molecular e inmunológica. La reducción de la expresión de genes bacterianos y de mediadores inflamatorios respalda la eficacia de esta terapia para restaurar la homeostasis gingival. Además, la menor magnitud de respuesta en pacientes con AR subraya la necesidad de un manejo interdisciplinario que considere tanto el control periodontal como la regulación de la inflamación sistémica.

8. CONCLUSIONES

La TPNQ demostró ser efectiva para mejorar de manera significativa los parámetros clínicos periodontales, reduciendo la profundidad de sondaje, el sangrado gingival y el índice de placa en pacientes con enfermedad periodontal, tanto con como sin artritis reumatoide. Estos resultados confirman que la eliminación mecánica del biofilm subgingival y el control de la inflamación local constituyen estrategias eficaces en la recuperación de la salud periodontal.

A nivel microbiológico, se evidenció una disminución significativa en la expresión de los genes bacterianos RgpA y RPL2, lo que indica una reducción de la carga microbiana asociada a *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Este hallazgo reafirma el papel de la TPNQ en la eliminación de microorganismos periodontopatógenos y en la interrupción de los procesos de virulencia bacteriana que contribuyen a la destrucción tisular.

En el plano inmunológico, la TPNQ indujo una disminución de las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α , evidenciando una modulación efectiva de la respuesta inflamatoria local. Sin embargo, los pacientes con artritis reumatoide mantuvieron niveles más elevados de estos mediadores tras la terapia, lo que sugiere la influencia del estado inflamatorio sistémico en la magnitud de la respuesta periodontal.

Los resultados moleculares mostraron una modulación de la expresión de miRNAs asociados a la inflamación y la reparación tisular. Se observó una reducción significativa de miR-155 relacionado con la activación de macrófagos proinflamatorios, junto con un incremento de miR-125a y miR-30b, vinculados a procesos antiinflamatorios y regenerativos. Estos cambios reflejan un retorno progresivo hacia la homeostasis inmunitaria y tisular después del tratamiento.

La correlación positiva entre los parámetros clínicos y los cambios moleculares (IL-6, TNF- α , miR-155, RgpA y RPL2) demuestra que la mejoría clínica periodontal se acompaña de una normalización de la respuesta inflamatoria local, sustentando el valor

de los biomarcadores moleculares como indicadores complementarios del éxito terapéutico.

En conjunto, los resultados de este estudio confirman que la TPNQ actúa no solo como intervención mecánica, sino también como modulador molecular e inmunológico, capaz de restablecer el equilibrio microbiano y la homeostasis gingival. Sin embargo, en pacientes con comorbilidades como la artitis reumatoide, la respuesta es más atenuada, lo que evidencia la necesidad de un abordaje integral que contemple tanto el control periodontal como la regulación de la inflamación sistémica.

Este trabajo aporta evidencia sobre la interconexión entre la salud periodontal y las enfermedades inflamatorias sistémicas, y sugiere que la evaluación de genes bacterianos y miRNAs puede constituir una herramienta útil para monitorear la eficacia terapéutica y comprender mejor los mecanismos de interacción entre el ambiente microbiano y la respuesta inmune del huésped.

RECOMENDACIONES

1. Implementar la evaluación combinada clínica y molecular en estudios futuros de enfermedad periodontal, especialmente en pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas como artritis, diabetes o enfermedad cardiovascular, con el fin de identificar biomarcadores predictivos de respuesta terapéutica.
2. Realizar seguimientos longitudinales a largo plazo para determinar la estabilidad de la respuesta clínica y molecular después de la TPNQ, así como el posible restablecimiento sostenido de los niveles de miRNAs y citocinas en diferentes intervalos de tiempo.
3. Incluir en futuros estudios una caracterización más amplia del microbioma periodontal mediante técnicas de secuenciación, que permita comprender la dinámica de los cambios microbianos y su relación con la expresión de miRNAs y genes del huésped.
4. Promover la colaboración interdisciplinaria entre periodoncistas y reumatólogos, a fin de integrar estrategias terapéuticas coordinadas que favorezcan la reducción

simultánea de la inflamación periodontal y sistémica en pacientes con artritis u otras enfermedades autoinmunes.

5. Finalmente, fortalecer programas de educación y prevención periodontal en pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas, ya que la evidencia respalda que el control periodontal puede tener un impacto positivo en la reducción de la inflamación general del organismo.

9. LITERATURA CITADA

Adamouli, D., Marasli, C., & Bobetsis, Y. A. (2024). The Expression Patterns of Non-Coding RNAs in Periodontal Disease. *Dentistry Journal*, 12(6), 159.

B, A., Vadhana D, A., V, A., & M, S. (2021). Aggregatibacter actinomycetemcomitans- A periodontopathogen. *IP International Journal of Periodontology and Implantology*, 6(2), 61-67.

Bao, K., Belibasakis, G. N., Thurnheer, T., Aduse-Opoku, J., Curtis, M. A., & Bostanci, N. (2014). Role of Porphyromonas gingivalis gingipains in multi-species biofilm formation. *BMC Microbiology*, 14(1), 258.

Cecoro, G., Annunziata, M., Iuorio, M. T., Nastri, L., & Guida, L. (2020). Periodontitis, Low-Grade Inflammation and Systemic Health: A Scoping Review. *Medicina*, 56(6), 272.

Chaplin, D. D. (2010). Overview of the immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S3-S23.

Chow, Y. C., Yam, H. C., Gunasekaran, B., Lai, W. Y., Wo, W. Y., Agarwal, T., Ong, Y. Y., Cheong, S. L., & Tan, S.-A. (2022). Implications of Porphyromonas gingivalis peptidyl arginine deiminase and gingipain R in human health and diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 987683.

Choy, E. (2012). Understanding the dynamics: Pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 51(suppl 5), v3-v11.

Cross, A. S. (2008). What is a virulence factor? *Critical Care*, 12(6), 197.

Dakin, S. G., Coles, M., Sherlock, J. P., Powrie, F., Carr, A. J., & Buckley, C. D. (2018). Pathogenic stromal cells as therapeutic targets in joint inflammation. *Nature Reviews Rheumatology*, 14(12), 714-726.

Das, K., & Rao, L. V. M. (2022). The Role of microRNAs in Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 15479.

Deo, P., & Deshmukh, R. (2019). Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 23(1), 122.

Diedrich, G., Spahn, C. M. T., Stelzl, U., Schäfer, M. A., Wooten, T., Bochkariov, D. E., Cooperman, B. S., Traut, R. R., & Nierhaus, K. H. (2000). Ribosomal protein L2 is involved in the association of the ribosomal subunits, tRNA binding to A and P sites and peptidyl transfer. *The EMBO Journal*, *19*(19), 5241-5250.

Duran-Pinedo, A. E., Solbiati, J., Teles, F., & Frias-Lopez, J. (2023). Subgingival host–microbiome metatranscriptomic changes following scaling and root planing in grade II / III periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, *50*(3), 316-330.

Eezammuddeen, N. N., Vaithilingam, R. D., & Hassan, N. H. M. (2023). Influence of periodontitis on levels of autoantibodies in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Journal of Periodontal Research*, *58*(1), 29-42.

Gholizadeh, P., Pormohammad, A., Eslami, H., Shokouhi, B., Fakhrzadeh, V., & Kafil, H. S. (2017). Oral pathogenesis of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Microbial Pathogenesis*, *113*, 303-311.

Guo, Y., Nguyen, K.-A., & Potempa, J. (2010). Dichotomy of gingipains action as virulence factors: From cleaving substrates with the precision of a surgeon's knife to a meat chopper-like brutal degradation of proteins: Gingipains as main virulence factors of *P. gingivalis*. *Periodontology 2000*, *54*(1), 15-44.

Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: From microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, *15*(1), 30-44.

Holers, V. M., Demoruelle, M. K., Kuhn, K. A., Buckner, J. H., Robinson, W. H., Okamoto, Y., Norris, J. M., & Deane, K. D. (2018). Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: Protection turns to destruction. *Nature Reviews Rheumatology*, *14*(9), 542-557.

Jiang, Y., Zhong, S., He, S., Weng, J., Liu, L., Ye, Y., & Chen, H. (2023). Biomarkers (mRNAs and non-coding RNAs) for the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Frontiers in Immunology*, *14*, 1087925.

Justice, S. S., Harrison, A., Becknell, B., & Mason, K. M. (2014). Bacterial differentiation, development, and disease: Mechanisms for survival. *FEMS Microbiology Letters*, *360*(1), 1-8.

Kmiołek, T., & Paradowska-Gorycka, A. (2022). miRNAs as Biomarkers and Possible Therapeutic Strategies in Rheumatoid Arthritis. *Cells*, *11*(3), 452.

Krasniqi, M. S., Dalipi, Z. S., Shabani, D. B., Droboniku, E., Begolli, G., Kaçani, G., & Meto, A. (2025). Inflammatory Cytokine Variations After Non-Surgical Periodontal Therapy Across Periodontal Stages and Grades. *Dentistry Journal*, 13(12), 591.

Leitão, J. H. (2020). Microbial Virulence Factors. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), 5320.

Liu, H., & Jeffery, C. J. (2020). Moonlighting Proteins in the Fuzzy Logic of Cellular Metabolism. *Molecules*, 25(15), 3440.

Loos, B. G., & Van Dyke, T. E. (2020). The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 26-39.

Lu, J., Wu, J., Zhang, X., Zhong, R., Wang, B., Yang, H., & Feng, P. (2024). Characterization of the MicroRNA profile in rheumatoid arthritis plasma exosomes and their roles in B-cell responses. *Clinics*, 79, 100441.

Lundberg, K., Wegner, N., Yucel-Lindberg, T., & Venables, P. J. (2010). Periodontitis in RA—the citrullinated enolase connection. *Nature Reviews Rheumatology*, 6(12), 727-730.

Maier, T. (2023). Oral Microbiome in Health and Disease: Maintaining a Healthy, Balanced Ecosystem and Reversing Dysbiosis. *Microorganisms*, 11(6), 1453.

Matamala, J. M., Arias-Carrasco, R., Sanchez, C., Uhrig, M., Bargsted, L., Matus, S., Maracaja-Coutinho, V., Abarzua, S., Van Zundert, B., Verdugo, R., Manque, P., & Hetz, C. (2018). Genome-wide circulating microRNA expression profiling reveals potential biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Aging*, 64, 123-138.

Matsuda, S., Shintani, T., Miyagawa, T., Yumoto, H., Komatsu, Y., Dewake, N., Iwata, T., Nagano, T., Morozumi, T., Goto, R., Kato, S., Kitamura, M., Shin, K., Sekino, S., Yamashita, A., Yamashita, K., Yoshimura, A., Sugaya, T., Takashiba, S., ... Kawaguchi, H. (2024). Effect of Periodontal Treatment on Reducing Chronic Inflammation in Systemically Healthy Patients With Periodontal Disease. *The American Journal of Medicine*, 137(3), 273-279.e2.

Mogharehabed, A., Yaghini, J., Aminzadeh, A., & Rahaiee, M. (2022). Comparative evaluation of microRNA-155 expression level and its correlation with tumor necrotizing factor α and interleukin 6 in patients with chronic periodontitis. *Dental Research Journal*, 19(1), 39.

O'Connell, R. M., Rao, D. S., & Baltimore, D. (2012). microRNA Regulation of Inflammatory Responses. *Annual Review of Immunology*, 30(1), 295-312.

O'Connell, R. M., Taganov, K. D., Boldin, M. P., Cheng, G., & Baltimore, D. (2007). MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(5), 1604-1609.

Pan, W., Wang, Q., & Chen, Q. (2019). The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *International Journal of Oral Science*, 11(3), 30.

Peng, H.-Y., Chen, S.-Y., Siao, S.-H., Chang, J. T., Xue, T.-Y., Lee, Y.-H., Jan, M.-S., Tsay, G. J., & Zouali, M. (2020). Targeting a cysteine protease from a pathobiont alleviates experimental arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 22(1), 114.

Peng, X., Wang, Q., Li, W., Ge, G., Peng, J., Xu, Y., Yang, H., Bai, J., & Geng, D. (2023). Comprehensive overview of microRNA function in rheumatoid arthritis. *Bone Research*, 11(1), 8.

Perricone, C., Ceccarelli, F., Matteo, S., Di Carlo, G., Bogdanos, D. P., Lucchetti, R., Pilloni, A., Valesini, G., Polimeni, A., & Conti, F. (2019). Porphyromonas gingivalis and rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 31(5), 517-524.

Radović, N., Nikolić Jakoba, N., Petrović, N., Milosavljević, A., Brković, B., & Roganović, J. (2018). Micro RNA -146a and micro RNA -155 as novel crevicular fluid biomarkers for periodontitis in non-diabetic and type 2 diabetic patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(6), 663-671.

Radu, A.-F., & Bungau, S. G. (2021). Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*, 10(11), 2857.

Saferding, V., Puchner, A., Goncalves-Alves, E., Hofmann, M., Bonelli, M., Brunner, J. S., Sahin, E., Niederreiter, B., Hayer, S., Kiener, H. P., Einwallner, E., Nehmar, R., Carapito, R., Georgel, P., Koenders, M. I., Boldin, M., Schabbauer, G., Kurowska-Stolarska, M., Steiner, G., ... Blüml, S. (2017). MicroRNA-146a governs fibroblast activation and joint pathology in arthritis. *Journal of Autoimmunity*, 82, 74-84.

Shahoumi, L. A., Saleh, M. H. A., & Meghil, M. M. (2023). Virulence Factors of the Periodontal Pathogens: Tools to Evade the Host Immune Response and Promote Carcinogenesis. *Microorganisms*, 11(1), 115.

Sherina, N., De Vries, C., Kharlamova, N., Sippl, N., Jiang, X., Brynedal, B., Kindstedt, E., Hansson, M., Mathsson-Alm, L., Israelsson, L., Stålesen, R., Saevarsdottir, S., Holmdahl, R., Hensvold, A., Johannsen, G., Eriksson, K., Sallusto, F., Catrina, A. I., Rönnelid, J., ... Lundberg, K. (2022). Antibodies to a Citrullinated Porphyromonas gingivalis Epitope Are Increased in Early Rheumatoid Arthritis, and Can Be Produced by Gingival Tissue B Cells: Implications for a Bacterial Origin in RA Etiology. *Frontiers in Immunology*, *13*, 804822.

Stanczyk, J., Pedrioli, D. M. L., Brentano, F., Sanchez-Pernaute, O., Kolling, C., Gay, R. E., Detmar, M., Gay, S., & Kyburz, D. (2008). Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, *58*(4), 1001-1009.

Sun, J., Zheng, Y., Bian, X., Ge, H., Wang, J., & Zhang, Z. (2021). Non-surgical periodontal treatment improves rheumatoid arthritis disease activity: A meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, *25*(8), 4975-4985.

Tattar, R., Da Costa, B. D. C., & Neves, V. C. M. (2025). The interrelationship between periodontal disease and systemic health. *British Dental Journal*, *239*(2), 103-108.

Teles, F., Wang, Y., Hajishengallis, G., Hasturk, H., & Marchesan, J. T. (2021). Impact of systemic factors in shaping the periodontal microbiome. *Periodontology 2000*, *85*(1), 126-160.

Valverde, A., George, A., Nares, S., & Naqvi, A. R. (2024). Emerging therapeutic strategies targeting bone signaling pathways in periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, jre.13326.

Venugopal, P., Koshy, T., Lavu, V., Rao, S. R., Ramasamy, S., Dhanasekaran, A., Hariharan, S., & Venkatesan, V. (2025). Unravelling co-expressed microRNAs in periodontitis – significance for regulatory networks in inflammation and therapeutic targets. *Gene*, *969*, 149759.

Wang, R., Chen, L., Zhang, Y., Sun, B., & Liang, M. (2024). Expression Changes of miRNAs in Humans and Animal Models of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Their Potential Application for Clinical Diagnosis. *Life*, *14*(9), 1125.

Wang, Y., Yin, Z., Zhang, N., Song, H., Zhang, Q., Hao, X., & Wang, Z. (2021). *MiR-125a-3p inhibits cell proliferation and inflammation responses in fibroblast-like*

synovial cells in rheumatoid arthritis by mediating the Wnt/ β -catenin and NF- κ B pathways via targeting MAST3.

Winiati, E., Alwiyansyah, A. N., Sebastian, J., Owen, K., & Anggun, G. (2024). Efficacy of non-surgical therapy on IL-6 levels in patients with chronic periodontitis: A systematic review. *Dentika: Dental Journal*, 27(1), 49-57.

Xiao Wei XU, Xia LIU, Ce SHI, & Hong Chen SUN. (2022). Roles of Immune Cells and Mechanisms of Immune Responses in Periodontitis. *Chinese Journal of Dental Research*, 24(4), 219-230.

Xie, Z., Qu, Y., Shen, P., Wang, B., Wei, K., & Du, B. (2018). PU.1 attenuates TNF- α -induced proliferation and cytokine release of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes by regulating miR-155 activity. *Molecular Medicine Reports*.

Zhou, S. Y. (2013). *Effect of Non-surgical Periodontal Therapy on Serum Levels of TNF- α , IL-1, and C-reactive Protein in Periodontitis SuEMects Zith StaEle Coronary +eart 'isease. 16(2).*

Zhu, J., & Zhong, Z. (2022). The expression and clinical significance of miR-30b-3p and miR-125b-1-3p in patients with periodontitis. *BMC Oral Health*, 22(1), 325.

Zijnge, V., Kieselbach, T., & Oscarsson, J. (2012). Proteomics of Protein Secretion by *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *PLoS ONE*, 7(7), e41662.

10. ANEXOS

10.1 ANEXO 1

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
POSGRADO DE PERIODONCIA

ALERTA MÉDICA

LA SIGUIENTE INFORMACION ES INDISPENSABLE PARA HACER UN
DIAGNOSTICO Y OFRECER EL TRATAMIENTO INDICADO A SU CONDICION DE SALUD
Toda esta información será confidencial.

Fecha: _____

Nombre (s) _____ Apellido Paterno _____ Apellido Materno _____

Ocupación: _____ Edo. Civil: _____

Fecha de nacimiento: _____ Edad: _____
mes/ día/ año

Domicilio part.: _____
calle colonia/ciudad/estado/código postal

Teléfono: _____ Celular: _____ Correo electrónico: _____

Empresa donde trabaja / escuela: _____

Puesto que ocupa / grado que cursa: _____

Dirección: _____
calle/colonia/ciudad/estado/código postal

Nombre de su esposo(a): _____

Ocupación de su esposo(a): _____

Teléfono: _____ Celular: _____ No. de personas que dependen de mi: _____

Nombre de mi médico: _____ Teléfono: _____

Nombre de mi dentista: _____ Teléfono: _____

Mi último tratamiento dental fue: _____
Fecha

Persona responsable de pago de honorarios del tratamiento: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

RFC: _____

A quien agradecemos su referencia: _____

MOTIVOS DE ESTA CONSULTA: _____

Menor de edad es necesario firma del padre/madre o tutores.

Nombre

F111 / 11-2008

Página 1 de 19

Firma

HISTORIA MÉDICA:

Como considera su estado de salud general: Buena Regular Mala
De salud bucal: Buena Regular Mala

Esta Ud. bajo algún tratamiento médico actualmente:

No Sí Cual? _____

¿Cuándo fue su último tratamiento médico? _____

Esta tomando alguno de estos medicamentos

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Antibióticos o sulfas | <input type="checkbox"/> Nitroglicerina |
| <input type="checkbox"/> Anticoagulantes | <input type="checkbox"/> Hormonas |
| <input type="checkbox"/> Aspirinas u otro analgésico | <input type="checkbox"/> Vitaminas |
| <input type="checkbox"/> Medicamentos para la presión sanguínea | <input type="checkbox"/> Tranquilizantes |
| <input type="checkbox"/> Cortisona – esteroides | <input type="checkbox"/> Marihuana o algún otro |
| <input type="checkbox"/> Insulina, tolbutamida | <input type="checkbox"/> Medicamentos naturistas |
| <input type="checkbox"/> Derivados de digital | <input type="checkbox"/> Otros |

Ha bajado o subido de peso últimamente: Sí No

Ha tenido reacción a la anestesia dental: Sí No

Ha tenido reacción algún medicamento: Sí No

Describa _____

¿Que acostumbra Ud. tomar para dolores de cabeza o algún otro dolor? _____

Marque en el recuadro a las siguientes enfermedades que padezca:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Presión sanguínea alta | <input type="checkbox"/> Artritis (reuma o hinchazones en articulaciones) |
| <input type="checkbox"/> Presión sanguínea baja | <input type="checkbox"/> Osteoporosis |
| <input type="checkbox"/> Problemas cardiacos | <input type="checkbox"/> Gastritis |
| <input type="checkbox"/> Arteriosclerosis | <input type="checkbox"/> Ulcera gastrointestinal |
| <input type="checkbox"/> Diabetes | <input type="checkbox"/> Hernia hiatal |
| <input type="checkbox"/> Problemas del riñón | <input type="checkbox"/> Reflujo esofágico |
| <input type="checkbox"/> Hepatitis | <input type="checkbox"/> Alergias |
| <input type="checkbox"/> VIH/SIDA | <input type="checkbox"/> Problemas de tiroides |
| <input type="checkbox"/> Tuberculosis | <input type="checkbox"/> Anemia |
| <input type="checkbox"/> Tos persistente | |

P.A: Primera Cita: _____	2ª Cita: _____	Otras: _____
---------------------------------	-----------------------	---------------------

¿Ha tenido convulsiones o ataques?

¿Se ha encontrado alguna vez en un tratamiento psicológico o psiquiátrico?

- ¿Ha recibido transfusiones sanguíneas?
- ¿Ha recibido tratamiento de radiación o quimioterapia?
- ¿Fuma Ud.? _____ ¿Cuantos cigarrillos al día? _____ ¿Desde cuando? _____
- Toma Ud. bebidas alcohólicas _____ ¿con qué frecuencia? _____

Tiene algún dolor en su boca en este momento. SI NO Lo desconozco
 Donde _____

Ha recibido tratamiento en sus encías SI NO Lo desconozco Cuando _____

- Ha tenido sus encías inflamadas, o con postemillas: SI NO Lo desconozco
- Sangran sus encías: SI NO Lo desconozco
- Ha notado mal aliento y sabor en su boca: SI NO Lo desconozco
- Acostumbra a respirar frecuentemente por su boca: SI NO Lo desconozco
- Padece frecuentemente de aftas o ulceraciones en su boca SI NO Lo desconozco
- Tiene dientes sensibles al calor, frío o lo dulce: SI NO Lo desconozco

¿Cual? _____

Tiene usted dientes flojos: SI NO Lo desconozco

¿Cual? _____

- Se le han separado sus dientes últimamente: SI NO Lo desconozco
- Ha tenido ortodoncia para enderezar sus dientes: SI NO Lo desconozco

Le agrada a usted la apariencia de su boca: SI NO Lo desconozco

Porque _____

- Se le atorán los alimentos entre sus dientes: SI NO Lo desconozco

Se ha sentido más tensionado últimamente: SI NO Lo desconozco

Porque _____

- Ha notado si con frecuencia aprieta, o rechinan sus dientes: SI NO Lo desconoce

Mastica usted con todos sus dientes: SI NO Lo desconozco

Porque _____

- Tiene dientes que están más sensibles al morder o presionar: SI NO Lo desconozco

Le afectaría a usted si tuviera que perder sus dientes SI NO Lo desconozco

Cepilla sus dientes por lo menos dos veces al día. SI NO Lo desconozco

Utiliza hilo dental, palillos dentales, irrigadores de agua SI NO Lo desconozco

¿Cual? _____

- Ha tenido usted malas experiencias con algún dentista: SI NO Lo desconozco

Sabe usted SI forma sarro o placa dentobacteriana rápidamente, SI NO Lo desconozco

Acostumbra usted a desayunar, comer y cenar: SI NO Cual no: _____

Esta o ha estado usted en alguna dieta: SI NO Motivo: _____

DAMAS SOLAMENTE

Esta usted embarazada: SI NO Lo desconozco

Espera usted embarazarse pronto: SI NO

Esta usted amamantando: SI NO

Ha tenido algún aborto: SI NO

Ha tenido problemas con su período menstrual: SI NO

Esta usted o ha pasado su menopausia "cambio de vida": SI NO Lo desconozco

Ha tenido histerectomía o alguna otra cirugía ginecología: SI NO Cual: _____

Toma usted píldoras anticonceptivas u hormonas: SI NO

10.3 ANEXO 3

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE ODONTOLGIA
POSGRADO DE PERIODONCIA E IMPLANTOLOGIA ORAL**

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Paciente: _____ Edad: _____
Domicilio: _____

Ha sido informado, de todo acto odontológico de diagnóstico ó terapéutico, sea anestésico-quirúrgico, lleva implícito el riesgo de presentar una serie de complicaciones mayores o menores, a veces potencialmente serias. Dichas complicaciones pueden ser derivadas de la propia técnica de anestesia y otras dependen del procedimiento dental a realizar, del estado previo del paciente, de los tratamientos que está recibiendo.

Las complicaciones y molestias que se pueden presentar al realizar mi Tratamiento Periodontal son:

1. La administración de la anestesia local puede provocar en algunos casos: úlceras en la mucosa, dolor, hematoma y en algunas ocasiones limitaciones en la apertura de la boca, pueden requerir tratamiento posterior. Del mismo modo puede presentar alguna baja de presión y sensación de mareo. Entiendo que en algunos pacientes pueden presentar algún tipo de reacción alérgica o hipersensibilidad a la anestesia local, que se manifiesta como urticaria, dermatitis de tipo de reacción alérgica o hipersensibilidad a la anestesia local, que se manifiesta como urticaria, dermatitis de contacto, asma y edema angioneurótico, en casos extremos pueden requerir tratamiento de emergencias. Asimismo, el paciente puede morderse la lengua, labios y carrillos por comer alimentos al no esperar desaparezca el efecto del anestésico.
2. Todo acto quirúrgico como lo es el Tratamiento Periodontal puede ocasionar potencialmente distintas complicaciones, sobre todo en personas con alguna condición sistémica como las siguientes: diabetes, cardiopatía, hipertensión, anemia, edad avanzada, obesidad.
 - a. El paciente podrá presentar algunas molestias al principio tales como: infección dolor, sangrado, sensibilidad dental a los alimentos, líquidos fríos, calientes, dulces o ácidos, contracción de la encía durante la cicatrización, dando como resultado la elongación de algunos órganos dentarios, formación de espacios grandes entre los mismos presencia de ulceraciones labiales o bucales.
 - b. El paciente podrá desarrollar inflamación de los tejidos gingivales si no mantiene una higiene oral adecuada para mantener dientes y prótesis escrupulosamente limpias.
 - c. La cicatrización se retrasa cuando el paciente presente alguna o varias de las siguientes condiciones: infección generalizada, diabetes u otros padecimientos debilitantes, no llevar una dieta balanceada.
3. Durante el tratamiento se requiere realizar dos tomas de biopsia gingival al iniciar y al finalizar la terapia periodontal no quirúrgica, esto consiste en un procedimiento quirúrgico encaminado a obtener tejido de extensión 0.5-1 mm y realizar un estudio microscópico/genético, con finalidad diagnóstica. Los posibles riesgos presentados en esta intervención pueden ser: hemorragia, hematomas, inflamación, infección, dolor, sensibilidad; si esto se presenta es recomendado solicitar consulta lo más pronto posible.

Las posibles consecuencias de no realizar el tratamiento podrían ser, avance de la enfermedad con una considerable pérdida de los tejidos de los tejidos de soporte con la consiguiente pérdida de los órganos dentarios en un tiempo no especificado.

Se me ha comentado no se me garantiza el éxito de tratamiento propuesto, este depende del grado de avance de la enfermedad periodontal, mi interés y cuidado para mantener mi salud bucal, manteniendo una buena higiene oral para evitar la formación y acumulo de placa dentobacteriana y acudiendo a mantenimiento permanente de acuerdo con el diagnóstico periodontal.

Se me ha recomendado en caso de presentar una molestia posterior solicitar consulta lo más pronto posible.

RECONOZCO:

He recibido la información necesaria y oportuna, me han sido explicadas y las he comprendido en un lenguaje claro y sencillo y he tenido la oportunidad de discutir con el/la alumna y/ o con el profesor/a supervisor/a, el tipo de intervención o procedimiento su propósito y naturaleza, las alternativas razonables las posibles consecuencias de no realizar el tratamiento y los riesgos y posibles complicaciones.

MANIFIESTO:

Estoy satisfecho con la información recibida y comprendo el alcance de los riesgos del tratamiento o procedimiento.

ACEPTO:

El/La alumna me realicen los procedimientos de diagnóstico, pronóstico y plan de tratamiento me fueron explicadas como, los procedimientos necesarios para la atención de contingencias y urgencias derivadas de acto autorizado y me doy por enterado/a de mi declaración.

Monterrey, N.L. _____ del mes _____ del año 202__.

10.4 ANEXO 4



Facultad de Odontología UANL
Departamento de Periodoncia
Índice de Placa Dentobacteriana
O'Leary, Drake, Naylor 1972.



Nombre del paciente: _____

Porcentaje ideal de placa dentobacteriana presente 10% o menos.

V																		V
P																		P
	1.8	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8		
	4.8	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8		
L																	L	
V																	V	
Número superficies que contienen placa:									_____ X100 = _____ %									
Numero total de superficies disponibles:									_____									
Registro Inicial									Fecha:									

V																		V
P																		P
	1.8	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8		
	4.8	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8		
L																	L	
V																	V	
Número superficies que contienen placa:									_____ X100 = _____ %									
Numero total de superficies disponibles:									_____									
Control de placa dentobacteriana									Fecha:									

V																		V
P																		P
	1.8	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8		
	4.8	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8		
L																	L	
V																	V	
Número superficies que contienen placa:									_____ X100 = _____ %									
Numero total de superficies disponibles:									_____									
Revaloración- segunda medición									Fecha:									

O'Leary TJ, Drake RB, Naylor JE. The plaque control record. J Periodontol. 1972 Jan;43(1):38.

10.5 ANEXO 5

INDICE DE SANGRADO GINGIVAL LINDHE (IG-S), 1983 MODIFICADO DE AINAMO Y BAY (GBI-S), 1975

Se pasa la sonda periodontal a través de la zona crevicular de cada uno de los dientes y se va anotando en sus unidades gingivales si sangra o no (calificación dicotómica), rellenando el espacio en caso afirmativo bien pintándolo, bien con un sí/no o bien con +/- según el diseño de la ficha. Se debe esperar entre 15 y 30 seg. para su lectura.

Debido a que se exploran más de 100 puntos de medida, éste índice sólo se usa en exploraciones individuales.

Tabulación de los datos Se calcula el % de las superficies sangrantes en la boca

$$\text{GBI-s. IG-s} = \frac{\text{N}^{\circ} \text{ de puntos sangrantes en boca}}{\text{N}^{\circ} \text{ total de superficies exploradas (Max. 128)}} \times 100$$

	1ª MEDICION: INICIAL	
	FECHA	
	NUMERO PUNTOS SANGRANTES	TOTAL
		X 100
	2ª MEDICION: REEVALUACIÓN	
	FECHA	
	NUMERO PUNTOS SANGRANTES	
		X 100
	3ª MEDICION: ALTA PERIODONTAL	
	FECHA	
	NUMERO PUNTOS SANGRANTES	
		X 100
	3ª MEDICION: ALTA PERIODONTAL	
	FECHA	
	NUMERO PUNTOS SANGRANTES	
		X 100
	3ª MEDICION: ALTA PERIODONTAL	
	FECHA	
	NUMERO PUNTOS SANGRANTES	
		X 100
	3ª MEDICION: ALTA PERIODONTAL	
	FECHA	
	NUMERO PUNTOS SANGRANTES	
		X 100

11. RESUMEN BIOGRÁFICO

Samara Mareli Cárdenas Torres

Candidata para el grado de Maestría en Ciencias Odontológicas en el Área de Periodoncia con Implantología Oral.

Tesis: EFECTO DE LA TERAPIA PERIODONTAL NO QUIRÚRGICA SOBRE LA EXPRESIÓN DE FACTORES DE VIRULENCIA BACTERIANOS, CITOCINAS ESPECÍFICAS Y MIRNAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y ENFERMEDAD PERIODONTAL.

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Datos Personales: Nacido en Linares, Nuevo León el 16 de Marzo de 1999, hija de Blanca Leticia Torres Morales y Raúl Sergio Cárdenas Fernandez.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Cirujano Dentista el 31 de Julio del 2021.