

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



EXPRESIÓN DE miARN, FACTORES DE VIRULENCIA BACTERIANOS Y  
CITOCINAS ESPECÍFICAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y  
ENFERMEDAD PERIODONTAL PREVIO A LA TERAPIA PERIODONTAL NO  
QUIRÚRGICA.

Por

C.D SAMUEL DE HOYOS ORTIZ

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

EXPRESIÓN DE miARN, FACTORES DE VIRULENCIA BACTERIANOS Y  
CITOCINAS ESPECÍFICAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y  
ENFERMEDAD PERIODONTAL PREVIO A LA TERAPIA PERIODONTAL NO  
QUIRÚRGICA.

**Comité Académico de Maestría**

---

Presidente

---

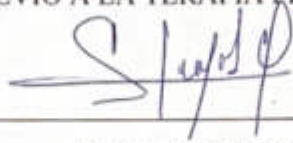
Secretario

---

Vocal

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

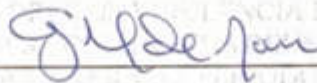
EXPRESIÓN DE miARN, FACTORES DE VIRULENCIA BACTERIANOS Y CITOCINAS  
ESPECIFICAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y ENFERMEDAD  
PERIODONTAL PREVIO A LA TERAPIA PERIODONTAL NO QUIRÚRGICA.



---

Samuel De Hoyos Ortiz  
**TESISTA**

**Comité de Tesis**



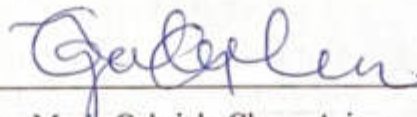
---

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**

**Jehová es mi pastor: nada me faltará. Salmos 23:1.**

### **EBENEZER**

A Dios, mi Abba,  
porque no ha dejado de ayudarme.  
Gracias por ser fiel, hasta el final.

### **A MIS PADRES Y HERMANOS**

Por enseñarme a construir mis sueños con disciplina y fe; gracias por su amor, esfuerzo  
y apoyo incondicional.

### **A AURORITA**

Mi raíz eterna y mi inspiración infinita.  
Gracias por tu amor y por enseñarme a amar a Dios.  
Aunque hoy no camines a mi lado, vives en cada uno de mis logros.  
Este sueño también es tuyo.

## AGRADECIMIENTOS

**A Dios**, doy toda la honra y gloria, quien, mediante Su fidelidad y Su gracia, me permitió encontrar mi valor durante el posgrado. A mi Padre, quien, un día a la vez, me sigue sosteniendo y guiando mis pasos; gracias por nunca soltarme. Todo es por Él y para Él.

**A mis padres**, mi mayor ejemplo de fe. Gracias por su amor, que me motiva a no rendirme; por sus oraciones, que me enseñan a poner a Dios sobre todas las cosas y a caminar por fe, la mejor herencia que pude recibir. Gracias por su esfuerzo y sacrificio, reflejo de un amor incansable que hoy me permite ser quien soy. Sus valores y su confianza son el impulso silencioso que me sostiene.

**A mis hermanos**, Edgar, Cynthia y David, el mejor regalo y la mayor bendición en mi vida. Gracias por brindarme seguridad y confianza en todo momento. Por impulsarme a creer en mí y a superarme cada día. Gracias por nunca dejarme caminar solo.

**A mi comité**, Dra. Gloria Martínez, Dr. Jesús Rodríguez, Dra. Gabriela Chapa, Dra. Janett Riega y Dr. Gustavo Martínez, por su tiempo, orientación y valiosas observaciones que fortalecieron el presente trabajo.

**Al Dr. Salvador Nares** y a la Universidad de Illinois en Chicago, así como a su equipo de trabajo, por abrirnos las puertas de su laboratorio y colaborar en el procesamiento de las muestras y la obtención de los resultados de este estudio.

**A mi coordinadora** Dra. Marianela Garza y mis maestros del posgrado, por compartir su conocimiento y enseñanzas, forjando cada paso de mi proceso. En especial reconocimiento y agradecimiento a la **Dra. Brenda Garza, Dr. Jorge Salazar, Dr. Jesús Gavito y Dra. Gabriela Chapa** por enseñarme, con su ejemplo, que la excelencia profesional se construye desde la empatía y la calidad humana.

**A mis hermanas de residencia**, Samara, Estefanía, Paula, Elisa, Catalina y Karla, por los años compartidos, las enseñanzas y el apoyo mutuo que nos permitió crecer juntos. Haber coincidido fue de gran bendición para mi vida y un verdadero privilegio.

**Al resto de mi familia, amistades y residentes mayores y menores.** Gracias por su apoyo, compañía y ánimo constante, especialmente durante este proceso. Su presencia hizo este camino más ligero. En especial a Dani, gracias por enseñarme que los momentos de fragilidad también hay aprendizaje y propósito, y por impulsarme a crecer, recordando siempre la bendición que es caminar y trabajar juntos.

**A mi psicóloga**, Dra. Soray Rodríguez, por acompañarme en un proceso que me permitió reconocer mi vulnerabilidad y aprender a crecer desde ella. Gracias por brindarme herramientas, guiadas por Dios, que fortalecieron mi bienestar y crecimiento personal.

CONAHCYT por la beca otorgada.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>Sección</b>	<b>Página</b>
<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>iv</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>v</b>
<b>LISTA DE TABLAS</b> .....	<b>x</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>xi</b>
<b>NOMENCLATURA</b> .....	<b>xii</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>xiii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>xiv</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>2. HIPÓTESIS</b> .....	<b>3</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>4</b>
3.1 Objetivo general.....	4
3.2 Objetivos específicos.....	4
<b>4. ANTECEDENTES</b> .....	<b>5</b>
4.1 Inflamación.....	5
4.2 Aspectos bioquímicos del proceso inflamatorio.....	5
4.2.1 Estímulo inicial.....	5
4.2.2 Activación de células residentes - Citocinas en el proceso inflamatorio.....	6
4.2.2.1 Citocinas proinflamatorias.....	6
4.2.2.2 Citocinas antiinflamatorias.....	7
4.2.3 Quimiotaxis.....	8
4.2.4 Resolución o cronicidad.....	8
4.3 Microbiología periodontal, factores de virulencia y mecanismos moleculares de patogenicidad.....	8
4.3.1 Microbioma y microbiota oral.....	8
4.3.3 Placa dentobacteriana.....	9
4.3.3.1 Sucesión microbiana.....	10
4.3.4 Alteraciones de la microbiota periodontal y presencia de periodontopatógenos.....	10
4.3.5 Factores de virulencia y respuesta del huésped.....	10
4.3.6 Patogenicidad, virulencia y mecanismos de invasión bacteriana.....	11
4.3.7 Porphyromonas gingivalis y su relación con las gingipaínas.....	12

4.3.8	Aggregatibacter actinomycetemcomitans .....	12
4.3.9	Proteína ribosómica L2 (RPL2) .....	13
4.4	Condiciones y enfermedades periodontales .....	13
4.4.1	Salud periodontal y salud gingival.....	14
4.4.2	Gingivitis inducida por placa .....	14
4.4.3	Enfermedades gingivales no inducidas por placa .....	14
4.4.4	Periodontitis .....	15
4.4.5	Trastornos del desarrollo y adquiridos y manifestaciones periodontales de enfermedades sistémicas .....	17
4.5	Enfermedades autoinmunes .....	18
4.6	Artritis reumatoide .....	18
4.6.1	Factores de riesgo.....	19
4.6.2	Factores genéticos .....	19
4.6.3	Tabaquismo .....	20
4.6.4	Periodontitis .....	21
4.7	Artritis reumatoide y enfermedad periodontal .....	22
4.8	Respuesta inmunoinflamatoria del huésped.....	25
4.8.1	Respuesta inmunoinflamatoria del huésped ante enfermedad periodontal .....	25
4.8.2	Respuesta inmunoinflamatoria del huésped ante artritis reumatoide.....	26
4.8.3	Respuesta inmunoinflamatoria del huésped en la coexistencia de enfermedad periodontal y artritis reumatoide .....	28
4.9	Genética.....	29
4.9.1	Estructura de ADN y del ARN.....	29
4.9.2	ARN .....	29
4.9.2.1	ARN no codificante.....	30
4.9.3	miARN .....	30
4.9.3.1	Biogénesis de miARN.....	30
4.9.3.2	miARN antiinflamatorios.....	32
4.9.3.3	miARN proinflamatorios .....	32
4.10	Métodos de detección de miARN .....	33
4.10.1	PCR en tiempo real .....	34
4.11	miARN y enfermedad periodontal .....	34
4.12	microARN y artritis reumatoide.....	35

<b>5. MÉTODOS .....</b>	<b>39</b>
5.1 Diseño del estudio .....	39
5.2 Universo del estudio.....	39
5.3 Tamaño de la muestra .....	39
5.4 Criterios de selección .....	40
5.4.1 Criterios de inclusión .....	40
5.4.2 Criterios de exclusión.....	40
5.5 Descripción de procedimiento.....	40
5.5.1 Historia clínica .....	40
5.5.2 Evaluación física intraoral.....	41
5.5.3 Índice de placa bacteriana .....	41
5.5.4 Control de placa .....	42
5.5.5 Toma de biopsia .....	42
5.5.5.1 Revisión postoperatoria.....	42
5.6 Análisis de miARN .....	42
5.6.1 Sistema de aislamiento del ARN total .....	42
5.6.1.1 Lisis tisular y preparación y manejo de la muestra (congelación/homogeneización). .....	43
5.6.1.2 Lisis y desnaturalización.....	44
5.6.1.3 Separación de fases. ....	44
.....	45
5.6.1.4 Precipitación y unión del ARN. ....	45
5.6.1.5 Lavado de la columna y elución del ARN. ....	46
5.6.1.6 Valoración cuantitativa y cualitativa de ARN mediante el uso de espectrofotómetro NanoDrop™ 2000/2000c. ....	47
5.6.1.7 Síntesis de ADNc y PCR de transcripción inversa para cuantificación de ARNm y miARN.....	48
5.7 Análisis de patógenos periodontales mediante qRT-PCR .....	48
5.7 Evaluación de la expresión de genes proinflamatorios .....	49
5.8 Análisis estadístico.....	49
5.9 Consideraciones éticas .....	50

<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>51</b>
<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>63</b>
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>67</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>68</b>
<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>69</b>
9.1 ANEXO 1 .....	69
9.2 ANEXO 2.....	70
9.3 ANEXO 3.....	73
9.4 ANEXO 4.....	75
<b>10. LITERATURA CITADA .....</b>	<b>76</b>
<b>11. RESUMEN BIBLOGRÁFICO .....</b>	<b>87</b>

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
<b>Tabla I.</b> Clasificación de Periodontitis basada en estadios definidos por la gravedad, complejidad y la extensión y distribución (Papapanou et al., 2018).....	16
<b>Tabla II.</b> Clasificación de Periodontitis por grados, basado en evidencia directa, indirecta y factores modificadores (Papapanou et al., 2018). .....	17
<b>Tabla III.</b> Estadística descriptiva de las variables por grupo de estudio.....	52

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
<b>Fig. 1.</b> Preparación y manejo de la muestra .....	43
<b>Fig. 2.</b> Lisis y desnaturalización .....	44
<b>Fig. 3.</b> Separación de fases.....	45
<b>Fig. 4.</b> Precipitación y unión del ARN .....	45
<b>Fig. 5.</b> Lavado de la columna y elución del ARN .....	47
<b>Fig. 6.</b> Análisis de cantidad y calidad de ARN.....	48
<b>Fig. 7.</b> Mediana del índice de sondeo e índice de inserción periodontal por grupo de estudio. ....	53
<b>Fig. 8.</b> Mediana del porcentaje de sangrado y porcentaje de placa por grupo de estudio. ....	53
<b>Fig. 9.</b> Expresión diferencial de microARN proinflamatorios y antiinflamatorios .....	58
<b>Fig. 10.</b> Expresión gingival de transcritos codificados por bacterias periodontales. ....	59
<b>Fig. 11.</b> <i>Análisis de marcadores inflamatorios IL-6 y TNF-<math>\alpha</math>.</i> .....	59

## NOMENCLATURA

ACPA	Anticuerpos contra péptidos citrulinados
ADN	Ácido desoxirribonucleico
Ag	Antígeno
AI	Artritis inflamatoria
Anti-CCP	Anticuerpos antiproteínas citrulinadas
APS	Anticuerpos antiproteínas citrulinadas
AR	Artritis Reumatoide
BoP	Sangrado al sondaje
EP	Enfermedad Periodontal/Periodontitis
FR	Factor reumatoide
miARN	microARN
min	Minutos
Nts	Nucleótidos
PAD	Enzima peptidilarginina deiminasa
PIC	Pérdida de inserción clínica
PMNC	Células mononucleares de sangre periférica
qRT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real
RPL2	Proteína ribosómica L2
s	Segundos
SNG	Secuencia de nueva generación
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
TPNQ	Terapia periodontal no quirúrgica
UCE	Unión cemento esmalte

**TESISTA:** Samuel De Hoyos Ortiz.

**DIRECTOR DE TESIS:** Dra. Gloria Martínez Sandoval.

**CODIRECTOR DE TESIS:** Dr. Jesús Israel Rodríguez Pulido.

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

EXPRESIÓN DE miARN, FACTORES DE VIRULENCIA BACTERIANOS Y  
CITOCINAS ESPECÍFICAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y  
ENFERMEDAD PERIODONTAL PREVIO A LA TERAPIA PERIODONTAL NO  
QUIRÚRGICA.

### **RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** Las bacterias periodontopatógenas han sido implicadas en la patogenia de la artritis reumatoide (AR) debido a su asociación con el aumento de la citrulinación y la activación de la respuesta inmunitaria. Asimismo, los microARN (miARN) se han propuesto como biomarcadores en ambas enfermedades, al participar en la regulación de la inflamación y la respuesta inmune, lo que sugiere una relación bidireccional entre la enfermedad periodontal (EP) y la AR. **OBJETIVO:** El objetivo de este estudio fue evaluar los niveles de expresión de miARN, de factores de virulencia bacterianos y citocinas específicas en pacientes con AR con y sin EP, en pacientes con EP sin AR y en sujetos sanos. **METODOLOGÍA:** Participaron 36 pacientes distribuidos en 4 grupos, se registró el índice de placa de O'Leary, se tomó una biopsia de epitelio y tejido conectivo, se sumergió en solución RNA Later y se procesó por PCR para evaluar los niveles de expresión de miARN, microorganismos y citocinas específicas antes del tratamiento periodontal no quirúrgico (TPNQ). **RESULTADOS:** Los resultados mostraron que los pacientes con AR y EP presentaron mayor expresión de miARN proinflamatorios, factores de virulencia bacterianos y citocinas específicas en comparación con los otros grupos, observándose un gradiente de alteración molecular desde sujetos sanos hasta la coexistencia de ambas patologías. **CONCLUSIÓN:** Estos hallazgos confirman la interacción inmunoinflamatoria y microbiológica entre EP y AR, y resaltan el potencial de los miARN como biomarcadores y posibles blancos terapéuticos en el manejo integral de estos pacientes.

**TESISTA:** Samuel De Hoyos Ortiz.

**DIRECTOR DE TESIS:** Dra. Gloria Martínez Sandoval.

**CODIRECTOR DE TESIS:** Dr. Jesús Israel Rodríguez Pulido.

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

EXPRESSION OF miRNA, BACTERIAL VIRULENCE FACTORS AND SPECIFIC  
CYTOKINES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND  
PERIODONTAL DISEASE PRIOR TO NON-SURGICAL PERIODONTAL  
THERAPY.

### **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Periodontopathogenic bacteria have been implicated in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) due to their association with increased protein citrullination and activation of the immune response. MicroRNAs (miRNAs) have been also proposed as biomarkers in both diseases, given their roll in regulating inflammation and immune responses, suggesting a bidirectional relationship between periodontal disease (PD) and RA. **OBJECTIVE:** The aim of this study was to evaluate the expression levels of miRNAs, bacterial virulence factors and specific cytokines in patients with RA with and without PD, in patients with PD without RA, and in healthy patients. **METHODOLOGY:** Thirty-six patients were distributed into four groups. O’Leary’s plaque index was recorded, and gingival biopsies including epithelium and connective tissue were obtained. Samples were preserved in RNA Later solution and analyzed by PCR to determine the expression levels of miRNAs, microorganisms, and specific cytokines prior to non-surgical periodontal therapy (NSPT). **RESULTS:** Patients with both RA and PD exhibited higher expression of pro-inflammatory miRNAs, demonstrating a molecular gradient from healthy subjects to individuals with coexisting RA and PD. **CONCLUSION:** These findings confirm the immunoinflammatory and microbiological interaction between PD and RA and highlight the potential of miRNAs as biomarkers and possible therapeutic targets in the comprehensive management of these patients.

## 1. INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada a biopelícula de placa bacteriana disbiótica y caracterizada por la destrucción progresiva del aparato de soporte del diente, manifestada a través de la pérdida de inserción y la pérdida de hueso alveolar, la presencia de bolsas periodontales y sangrado gingival.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica común que afecta principalmente a las articulaciones sinoviales. La AR se caracteriza por la infiltración de células inmunitarias en la articulación. Sus principales síntomas son dolor, inflamación, rigidez y posiblemente, degradación del cartílago y del hueso, lo que puede conllevar a la pérdida de la función articular, provocando una morbilidad sustancial y sobre todo afectando y disminuyendo la calidad de vida.

Se ha reportado que la periodontitis incrementa la actividad de la enfermedad reumatoide. Al compartir el mismo proceso inflamatorio el cual lleva a la destrucción del hueso como factores etiológicos y similar patofisiología, por lo que ambas condiciones se presumen que actúan de forma bidireccional, lo que significa que la AR puede ser un factor de riesgo de periodontitis y viceversa. Ambas enfermedades se caracterizan por una mayor secreción de mediadores proinflamatorios y/o relacionadas con el tabaquismo y la mala higiene oral. Que existan factores de riesgo en común o procesos patológicos similares como marcadores bioquímicos también pueden ser responsables de la asociación entre periodontitis y AR.

Los miARN se han convertido en reguladores críticos de la respuesta inmunitaria interfiriendo con la expresión postranscripcional de múltiples genes diana. Se ha documentado que los miARN están involucrados en la respuesta contra patógenos bacterianos. Enfermedades crónicas y agudas están asociadas a niveles altos de expresión de miRNA, que a su vez afectan la expresión génica y las funciones celulares durante la progresión de la enfermedad.

El presente estudio corresponde a la fase inicial de una investigación en dos etapas, en la cual se evalúan los niveles de expresión de miARN, así como de factores de virulencia bacterianos y citocinas específicas en los distintos grupos de estudio mediante la toma de muestra de tejido gingival. Se busca entender la asociación de ambas enfermedades, con la finalidad de contribuir al diagnóstico y al abordaje interdisciplinario de estas condiciones, orientado a mejorar la calidad de vida del paciente. Una segunda fase evaluará estos mismos parámetros posterior al tratamiento periodontal, con el objetivo de analizar los cambios inducidos por la terapia periodontal no quirúrgica.

Debido a lo anterior se llegó a la siguiente pregunta de investigación: ¿Existe relación entre la expresión de miARN como factores de virulencia bacterianos y citocinas específicas en pacientes con artritis reumatoide y enfermedad periodontal en muestras de tejido gingival?

La muestra total estuvo integrada por 4 grupos de estudio de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, de los cuales se recolectaron biopsias de tejido epitelial y tejido conectivo, y se colocaron en muestras en solución RNA Later para su procesamiento por PCR.

En conjunto, los hallazgos evidencian que, a mayor gravedad de los parámetros clínicos periodontales, se observa un perfil molecular gingival dominado por estado proinflamatorio, caracterizado por el aumento en la expresión de miARN proinflamatorios y la reducción de miARN antiinflamatorios, acompañado de una mayor carga bacteriana y concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias.

De igual manera, la presencia simultánea de artritis reumatoide y enfermedad periodontal se relacionó con una intensificación de las alteraciones clínicas, moleculares e inmunológicas, lo que sugiere una interacción bidireccional entre la inflamación sistémica y la inflamación periodontal local antes del tratamiento periodontal no quirúrgico.

## 2. HIPÓTESIS

**Hi:** Habrá mayor expresión de miARN, como de factores de virulencia bacterianos y citocinas específicas en pacientes con periodontitis y artritis reumatoide, en menor grado de expresión en pacientes con periodontitis, seguido de pacientes sanos.

**Ho:** No hay diferencia en los niveles de expresión de miARN, como de factores de virulencia bacterianos y citocinas específicas en pacientes con artritis reumatoide y periodontitis, en comparación con los pacientes con periodontitis.

**Ha:** Los niveles de expresión de miARN, como de factores de virulencia bacterianos y citocinas específicas en biopsia de tejido gingival no mostrarán diferencia significativas en pacientes con artritis reumatoide y enfermedad periodontal, en comparación con pacientes sanos.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo general**

Evaluar los niveles de expresión de miARN, como de factores de virulencia bacterianos y citocinas específicas de pacientes con artritis reumatoide con y sin presencia de periodontitis, en pacientes únicamente con enfermedad periodontal y pacientes sanos.

#### **3.2 Objetivos específicos**

1. Evaluar el estado periodontal mediante el registro de profundidad de bolsa, nivel de inserción clínica e índice de placa dentobacteriana en los grupos de estudios.
2. Obtener muestras de tejido gingival (epitelio y tejido conectivo).
3. Evaluar los niveles de expresión de miARN proinflamatorios y antiinflamatorios, así como de factores de virulencia bacterianos y citocinas específicas en biopsias de tejido gingival en los grupos de estudios que no han recibido tratamiento periodontal.

## 4. ANTECEDENTES

### 4.1 Inflamación

La inflamación en la actualidad se puede entender como una reacción destinada a proteger el organismo, en la que se activan células inmunes y no inmunes frente a estímulos como infecciones, sustancias tóxicas, daño celular o radiación, buscando el equilibrio en los tejidos. De manera ideal, una vez que se elimina el estímulo que provoca la inflamación, esta debería desaparecer y el tejido volver a su estado normal en pocos días o semanas (Oronsky et al., 2022).

Por otro lado, la inflamación puede volverse dañina cuando el estímulo nocivo persiste o sigue aumentando. Al ocurrir esto, la inflamación puede, mantenerse de forma lenta y prolongada, convirtiéndose en un proceso crónico que puede durar días hasta años y producir fibrosis o alteraciones en la función del tejido o intensificarse y propagarse rápidamente, de manera aguda afectando gravemente a otros órganos y tejidos (M. Murakami & Hirano, 2012).

La inflamación que se vuelve crónica aparece cuando la respuesta inflamatoria es incapaz de eliminar los estímulos antigénicos (cuerpos extraños, microorganismos). Esta falta de resolución se asocia con una amplia variedad de enfermedades, incluyendo distintos tipos de cáncer, la diabetes tipo 2, enfermedades cardíacas y trastornos autoinmunes como la artritis reumatoide (AR). Oralmente, este tipo de inflamación (sostenida por la interacción entre bacterias y la respuesta inmune del huésped) está directamente relacionada con la enfermedad periodontal (EP) (Pahwa et al., 2025).

### 4.2 Aspectos bioquímicos del proceso inflamatorio

#### 4.2.1 Estímulo inicial

La respuesta inflamatoria inicia cuando un tejido resulta lesionado, lo que provoca la activación de las células endoteliales que forman la pared de los vasos sanguíneos. A partir de ahí, las células inmunes residentes detectan señales de daño o estrés celular y mediante receptores específicos, detectan patrones asociados a daño (DAMPs) o a patógenos

(PAMPs). Estos estímulos llevan a la activación del inflamasoma, un complejo proteico que induce la activación de la caspasa-1, enzima clave en la respuesta inmune. Este proceso permite la liberación de citocinas proinflamatorias, como la IL-1 $\beta$  e IL-18, que a su vez promueven el reclutamiento de neutrófilos y monocitos hacia el sitio de la lesión (Tu & Li, 2023).

#### **4.2.2 Activación de células residentes - Citocinas en el proceso inflamatorio**

Las citocinas son proteínas pequeñas, de menos de 40 kDa, que prácticamente cualquier tipo de célula puede secretar y cuya función es regular y modular la respuesta inmunitaria. La liberación de citocinas proinflamatorias activa a diversas células del sistema inmune y estimula la producción y secreción de más citocinas. En toda respuesta inmune es esencial que se generen, de manera simultánea, citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias para mantener el equilibrio (Takeuchi & Akira, 2010).

Además, el efecto biológico de cada citocina depende del tipo de célula sobre la que actúe, lo que las convierte en moléculas pleiotrópicas.

##### **4.2.2.1 Citocinas proinflamatorias**

Las citocinas proinflamatorias tienen la función de iniciar y potenciar la respuesta inflamatoria, facilitando la coordinación del sistema inmunitario para eliminar patógenos, favoreciendo que las células inmunes se activen y maduren y se desplacen hacia el lugar donde ocurre la infección o el daño (Oliveira et al., 2023).

Dentro de este grupo de citocinas, destaca la interleucina-6 (IL-6) por su papel fundamental en las enfermedades autoinmunes, así como en infecciones bacterianas. Se ha demostrado que tiene propiedades tanto proinflamatorias como antiinflamatorias. Actualmente, se ha identificado que estimula la reabsorción ósea, potencialmente implicada en la patogénesis de la osteoporosis (Ni et al., 2014).

Otro grupo de citocinas reconocidas es la familia de interleucina-1 (IL-1). Un grupo de 11 proteínas que regulan la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, y cumplen un papel

central mediando la inflamación. Entre sus miembros más relevantes se encuentran los activadores como la IL-1 $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  son de gran importancia en la respuesta a infecciones y lesiones. Se ha comprobado que en pacientes con AR activa, la secreción de IL-1 $\beta$ , así como de TNF- $\alpha$  e IL-6, se encuentra incrementada. De igual manera, el vínculo entre osteoclastos y las citocinas proinflamatorias, especialmente IL-1, ayuda a comprender el vínculo entre la inflamación crónica y el desarrollo de osteoporosis (Dinarello, 2009).

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es una citocina proinflamatoria clave en la respuesta inmune. Esencial para defender el organismo induciendo la expresión de moléculas de adhesión para facilitar el reclutamiento de leucocitos. Participa en la fase aguda de la inflamación, así como regula la apoptosis. Es otra citocina que promueve la diferenciación y activación de osteoclastos, relacionada con pérdida ósea (Wang & He, 2020).

En enfermedades como la AR y la EP, se han encontrado niveles aumentados de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ . Estas moléculas se han identificado en el líquido sinovial de articulaciones inflamadas en pacientes con AR y también en el líquido crevicular de pacientes con EP (NOH et al., 2013).

#### **4.2.2.2 Citocinas antiinflamatorias**

Las citocinas antiinflamatorias disminuyen la producción de citocinas que generan inflamación y favorecen que las células inmunes reguladoras maduren y se activen, lo cual ayuda a controlar la respuesta inmunitaria y facilita la reparación de los tejidos. Si esta respuesta llega a ser muy intensa, puede ser perjudicial, ya que puede conducir a la supresión inmunológica y a la eliminación deficiente de patógenos (Al-Qahtani et al., 2024).

Un ejemplo clave es la interleucina-10 (IL-10), que se produce por diferentes células del sistema inmune, reduce la inflamación al bloquear la producción de citocinas proinflamatorias. Además, regula la respuesta inmune, evitando que sea excesiva. Favorece la reparación de tejidos y previene el daño tisular (Moore et al., 2001).

Una vez que se activan las células residentes, liberan moléculas señalizadoras como citocinas (IL-1, TNF- $\alpha$ ), quimiocinas que atraen células, mediadores lipídicos (prostaglandinas, leucotrienos) y la histamina liberada por los mastocitos. Estos mediadores provocan la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad vascular y la salida del plasma y proteínas al tejido (Ashina et al., 2015).

#### **4.2.3 Quimiotaxis**

Gracias a todo el proceso de señalización celular, los neutrófilos son atraídos y llegan en primero al lugar de la lesión. Fagocitan microbios y restos celulares para liberar enzimas que ayudan a eliminar patógenos. Esta fagocitosis se ve continuada por los macrófagos que coordinan la respuesta inflamatoria, produciendo más citocinas para sostener o resolver la inflamación. Después, de ser la inflamación prolongada o específica, los linfocitos T coordinan la respuesta adaptativa y los linfocitos B producen anticuerpos (Oronsky et al., 2022).

#### **4.2.4 Resolución o cronicidad**

Si el estímulo se elimina, los neutrófilos se sufren apoptosis y son eliminados, los macrófagos limpian y reparan para restablecer la homeostasis y así resolver la inflamación. Si el estímulo persiste, hay destrucción tisular y reparación desorganizada conocida como fibrosis, indicando una inflamación crónica (Oronsky et al., 2022).

### **4.3 Microbiología periodontal, factores de virulencia y mecanismos moleculares de patogenicidad**

#### **4.3.1 Microbioma y microbiota oral**

El microbioma se define como el conjunto de microorganismos, sus genes y los productos metabólicos que conforman una comunidad microbiana en un entorno determinado, mientras que la microbiota oral se describe como el conjunto de microorganismos que habitan de manera permanente o transitoria en la cavidad bucal. Incluyendo bacterias, hongos, virus y arqueas, los cuales interactúan entre sí y con el huésped, formando un ecosistema dinámico fundamental para el mantenimiento de la

salud oral. Se estima que en la cavidad oral pueden encontrarse al menos 700 especies distribuidas en múltiples nichos ecológicos, como la saliva, los tejidos blandos, las superficies dentales y otras superficies duras como prótesis, aparatología de ortodoncia e implantes dentales (Arweiler & Netuschil, 2016).

La composición de la microbiota oral experimenta variaciones a lo largo de la vida, tanto por cambios propios del envejecimiento como por la erupción dentaria o la incorporación de superficies artificiales, lo que modifica las condiciones de colonización microbiana. En las superficies dentales, la microbiota se organiza en forma de biopelícula, cuyo desarrollo sigue un proceso de sucesión microbiana progresiva. Estas biopelículas presentan una estructura altamente organizada, considerada un modelo único de biofilm microbiano. Finalmente, el equilibrio entre la microbiota protectora y los microorganismos asociados con enfermedades como caries, la enfermedad periodontal y estomatitis protésica resulta determinante para la salud oral y sistémica, ya que estas comunidades microbianas influyen de manera directa en los procesos inflamatorios y en la estimulación del sistema inmunitario del huésped (Han et al., 2014).

#### **4.3.3 Placa dentobacteriana**

La placa dentobacteriana representa una forma específica de biofilm oral que se desarrolla principalmente sobre las superficies dentales. Se caracteriza por ser una comunidad microbiana altamente organizada, adherida a las superficies y embebida en una matriz extracelular producida por los propios microorganismos, lo que confiere la estabilidad y protección frente a factores ambientales y a los mecanismos de defensa del huésped. La formación de la placa dentobacteriana ocurre de manera dinámica y progresiva mediante un proceso conocido como sucesión microbiana. Durante las primeras etapas de desarrollo, la biopelícula está dominada por estreptococos y otros microorganismo facultativos, conformando una flora primaria que, en un periodo aproximado de siete días, evoluciona hacia una comunidad anaerobia compleja caracterizada por la presencia de bacilos gramnegativos. Este proceso de sucesión comprende distintas fases funcionales (Arweiler & Netuschil, 2016).

#### **4.3.3.1 Sucesión microbiana**

En una etapa inicial, denominada fase de inducción, se forma una película adherida compuesta por proteínas salivales que actúa como una superficie condicionante para la adhesión bacteriana y permite el establecimiento de los primeros colonizadores. Posteriormente, durante la fase de acumulación, ocurre la adhesión progresiva de nuevos microorganismos, su multiplicación y organización en estructuras tridimensionales, así como la comunicación intercelular mediada por mecanismos de quorum sensing, lo que favorece la maduración y estabilidad del biofilm. Finalmente, en la fase de existencia o maduración, se alcanza el equilibrio dinámico entre el crecimiento bacteriano y los procesos de desprendimiento parcial del biofilm, conocidos como erosión y desprendimiento, mediante los cuales las células individuales o conglomerados microbianos pueden liberarse y colonizar otras superficies de la cavidad oral, favoreciendo la progresión de la enfermedad periodontal (Teles et al., 2012)

#### **4.3.4 Alteraciones de la microbiota periodontal y presencia de periodontopatógenos**

En condiciones de salud, la cavidad oral alberga una comunidad microbiana diversa que existe en equilibrio con los mecanismos de defensa del huésped. Sin embargo, durante la enfermedad periodontal este equilibrio se altera, produciéndose un proceso conocido como disbiosis microbiana, caracterizado por un desplazamiento de una comunidad balanceada a una comunidad desequilibrada donde aumentan los microorganismos patógenos. La disbiosis resulta de interacciones complejas entre los microorganismos y el huésped, donde la inflamación crónica crea un ambiente que favorece el crecimiento de especies anaerobias gram negativas asociadas con la enfermedad periodontal (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, etc.) y potencializa la destrucción de los tejidos de soporte del diente (Nath & Raveendran, 2013).

#### **4.3.5 Factores de virulencia y respuesta del huésped**

Los factores de virulencia son moléculas, estructuras o mecanismos producidos por los microorganismos que les permiten colonizar al huésped, evadir sus defensas y favorecer el desarrollo del proceso infeccioso. Sin embargo, la presencia de estos factores no

determina por sí sola el desarrollo del proceso infeccioso, ya que la evolución de la enfermedad depende de la interacción entre el patógeno y la respuesta del huésped. En este sentido, los factores de virulencia influyen no solo en la colonización y persistencia microbiana, sino también en la activación de los mecanismos defensivos del organismo (Cross, 2008).

De acuerdo con Cross (2008), el daño tisular observado durante una infección puede ser consecuencia tanto de la acción directa del microorganismo como de la respuesta inmunitaria generada por el huésped frente a sus componentes. La activación del sistema inmunológico, aunque tiene como objetivo eliminar al patógeno, puede contribuir al desarrollo del proceso patológico cuando es excesiva o prolongada. Por lo tanto, la severidad de la enfermedad resulta del equilibrio entre los mecanismos microbianos que favorecen la supervivencia del patógeno y la intensidad de la respuesta del huésped.

#### **4.3.6 Patogenicidad, virulencia y mecanismos de invasión bacteriana**

Las bacterias poseen mecanismos específicos que determinan su capacidad para producir enfermedad cuando logran superar las barreras defensivas del huésped. Esta capacidad se denomina patogenicidad y hace referencia a la aptitud de un microorganismo para generar alteraciones funcionales o estructurales en un organismo susceptible. La virulencia, por su parte, representa el grado o intensidad con el que ese microorganismo puede causar daño, y se relaciona con la cantidad necesaria para inducir un proceso infeccioso, lo que permite clasificar a los agentes microbianos en función de su potencial agresivo, desde formas de baja hasta alta virulencia. Para ejercer dicha capacidad, las bacterias desarrollan mecanismo de invasión que incluyen la expresión de moléculas de superficie especializadas para la adhesión a los tejidos, la colonización de nichos específicos, la evasión o modulación e la respuesta inmune y la inducción de daño tisular, lo que facilita su supervivencia y proliferación (Justice et al., 2014).

#### **4.3.7 Porphyromonas gingivalis y su relación con las gingipaínas**

*Porphyromonas gingivalis* es una bacteria anaerobia gram negativa considerada uno de los principales patógenos periodontales asociados con la enfermedad periodontal. Forma parte del complejo microbiano subgingival y se caracteriza por su capacidad para adaptarse a ambientes inflamatorios, persistir en la placa dentobacteriana y alterar el equilibrio de la microbiota oral. Su patogenicidad no depende solo de su presencia, sino de su capacidad para modular la respuesta inmunitaria del huésped y favorece un estado de disbiosis que promueve la progresión de la periodontitis. Entre sus principales mecanismos de virulencia se encuentra la adhesión a los tejidos periodontales, la invasión de células epiteliales, la evasión de los mecanismos defensivos y la alteración de las respuestas inflamatorias. De tal manera que, le permiten colonizar el surco gingival, establecer infecciones crónicas y contribuir a la destrucción progresiva de los tejidos de soporte del diente (How et al., 2016).

Uno de los factores de virulencia más importantes de la *P. gingivalis* es la producción de gingipaínas (RgpA y RgpB), que son proteasas extracelulares con actividad sobre proteínas del huésped. Estas enzimas participan en la degradación de componentes de la matriz extracelular, en la inactivación de proteínas del sistema inmune y en la obtención de nutrientes esenciales para el crecimiento bacteriano. Además, las gingipaínas contribuyen a la modulación de la respuesta inflamatoria y a la activación de mediadores que favorecen el daño tisular. De esta manera, la interacción entre los mecanismos de invasión bacteriana y la acción de las gingipaínas desempeña un papel central en la patogénesis de la enfermedad periodontal (How et al., 2016).

#### **4.3.8 Aggregatibacter actinomycetemcomitans**

*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* es una bacteria gram negativa, anaerobia facultativa, integrante de la microbiota oral humana que puede comportarse como un patobionte, adquiriendo potencial patogénico bajo condiciones favorables para el desarrollo de la enfermedad periodontal. Está asociada principalmente con formas agresivas de periodontitis. Su patogenicidad se relaciona con su capacidad para colonizar

el surco gingival, integrarse al biofilm subgingival y persistir en ambientes inflamatorios (Nørskov-Lauritsen et al., 2019).

Entre sus principales factores de virulencia se encuentran la producción de toxinas, como la leucotoxina (LtxA), lipopolisacáridos (LPS) y moléculas que se unen a citocinas. Estos mecanismos le permiten adherirse, evadir parcialmente la respuesta inmunitaria y promover procesos infecciosos crónicos. Asimismo, *A. actinomycetemcomitans* interactúa con otros microorganismos del biofilm, contribuyendo al establecimiento de comunidades disbióticas que favorecen la destrucción progresiva de los tejidos periodontales (Nørskov-Lauritsen et al., 2019).

#### **4.3.9 Proteína ribosómica L2 (RPL2)**

La proteína ribosomal L2 es un componente estructural esencial de la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. Participa en la estabilización del ARN ribosomal y en el proceso de síntesis de proteínas. Tradicionalmente, su función se ha asociado exclusivamente con la traducción y el ensamblaje ribosomal. No obstante, se ha descrito que algunas proteínas consideradas parte de la maquinaria ribosomal, como la proteína ribosomal L2, pueden desempeñar funciones adicionales cuando se localizan fuera del ribosoma, particularmente en la superficie bacteriana. Este fenómeno, conocido como moonlighting, ha sido documentado en bacterias y se ha sugerido que funciones extracelulares de estas proteínas podrían contribuir a la interacción con el huésped (Henderson & Martin, 2013).

#### **4.4 Condiciones y enfermedades periodontales**

La nueva clasificación realizada por la Academia Americana de Periodoncia (AAP) y la Federación Europea de Periodoncia (EFP) mediante la ayuda de expertos, permitió alinear y actualizar el esquema de la clasificación para que hoy en día se logre un mejor entendimiento sobre las enfermedades y condiciones periodontales y periimplantares (Caton et al., 2018).

#### **4.4.1 Salud periodontal y salud gingival**

De acuerdo con cómo la Organización Mundial de la Salud (OMS) define el término de salud “como un estado libre de enfermedad periodontal inflamatoria que permite que un individuo funcione normalmente y no sufra ninguna consecuencia como resultado de la enfermedad pasada”. En otras palabras, la salud periodontal sería un estado libre de enfermedad periodontal inflamatoria. Por lo tanto, clínicamente, la salud se representa, como un tejido que demuestra una ausencia, o un nivel muy bajo, de indicadores clínicos de inflamación como de sangrado al sondaje ( $\leq 10\%$  de los sitios) y marcadores inflamatorios en el fluido crevicular gingival, además de profundidades de sondeo  $\leq 3$  mm. Radiográficamente un periodonto normal muestra una lámina dura intacta de manera lateral como en la cresta alveolar, no hay pérdida ósea en área de furca y presenta un promedio de 2 mm desde la parte más coronal de la cresta ósea alveolar (CA) a la unión amelocementaria (UAC). Se debe de considerar a la salud periodontal de una manera integral y no solo dentro del contexto de niveles y control de placa dentobacteriana, ya que se deben de tomar en cuenta todos los factores responsables de la enfermedad, así como la rehabilitación y el mantenimiento de la salud dentro de la valoración (Lang & Bartold, 2018).

#### **4.4.2 Gingivitis inducida por placa**

A nivel de sitio, la gingivitis es una lesión inflamatoria de los tejidos gingivales provocada por la interacción de la acumulación de placa dentobacteriana en y por debajo del margen gingival y la respuesta inmune inflamatoria del huésped. Sin embargo, la inflamación no se extiende más allá de la unión mucogingival y es reversible al eliminar la placa dentobacteriana y reducir sus niveles. Se considera la forma más común de enfermedad periodontal (EP) (S. Murakami et al., 2018)

#### **4.4.3 Enfermedades gingivales no inducidas por placa**

Son manifestaciones de afecciones sistémicas que pueden provocar cambios patológicos en los tejidos gingivales ya que su evolución clínica puede verse afectada por el acúmulo de placa y con ello provocar la inflamación de los tejidos gingivales (Holmstrup et al., 2018).

#### 4.4.4 Periodontitis

Enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada a la biopelícula que tiene como característica principal la destrucción progresiva del tejido de soporte de las piezas dentales manifestándose clínicamente una pérdida de inserción clínica, pérdida ósea alveolar, surgimiento de bolsas periodontales y sangrado gingival. (Papapanou et al., 2018).

Basado en la fisiopatología, se identificaron tres formas diferentes de periodontitis: 1. Periodontitis necrotizante, 2. periodontitis como una manifestación directa de enfermedades sistémicas, 3. periodontitis.

En contexto de atención clínica, un paciente es un caso de periodontitis si presenta niveles de pérdida de inserción clínica (PIC) interdental detectable  $\geq 2$  mm en dientes no adyacentes o PIC bucal  $\geq 3$  mm con bolsas  $\geq 3$  mm detectables en  $\geq 2$  piezas dentales, pero la PIC observada no se puede atribuir a causas no periodontales (recesión gingival por trauma, caries con extensión al área cervical del diente, lesión endodental que drena a través del periodonto marginal y fractura vertical en la raíz). Los clínicos normalmente confirman la pérdida de tejidos interproximales a través de la evaluación radiográfica de pérdida ósea.

Bajo el nuevo esquema de clasificación, se caracteriza en función de un sistema multidimensional de estadificación y clasificación. La estadificación va a estar basada en la gravedad y en la complejidad del manejo, brindando información sobre la gravedad de la enfermedad en el momento de su presentación y permiten definir los niveles de competencia y experiencia que es probable se requieran para los resultados óptimos de un caso. A). Estadio I: periodontitis inicial, b). Estadio II: periodontitis moderada, c). Estadio III: periodontitis grave con potencial de pérdida de dientes y d). Estadio IV: periodontitis grave con pérdida de la dentición. Se deberá tomar en cuenta la extensión como la distribución de la enfermedad: localizada ( $< 30$  % de dientes implicados) generalizada ( $\geq 30$ %) o con patrón molar/incisivo (Papapanou et al., 2018) (Tabla I).

**Tabla I.** Clasificación de Periodontitis basada en estadios definidos por la gravedad, complejidad y la extensión y distribución (Papapanou et al., 2018).

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

Los grados brindan información sobre las características biológicas de la enfermedad y permiten obtener datos sobre la velocidad como el riesgo de progresión de la enfermedad, así como la probabilidad de tener un mal resultado post tratamiento y los efectos negativos sobre la salud sistémica del paciente. 1. Grado A: lenta progresión, 2. Grado B: Moderada progresión y 3. C: Rápida progresión (Tonetti et al., 2018) (Tabla II).

**Tabla II.** Clasificación de Periodontitis por grados, basado en evidencia directa, indirecta y factores modificadores (Papapanou et al., 2018).

		<b>Grado A</b>	<b>Grado B</b>	<b>Grado C</b>
<b>Evidencia directa</b>	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
<b>Evidencia indirecta</b>	Fenotipo	Depósitos grandes de biopelícula con niveles bajos de destrucción	Destrucción proporcional a los depósitos de biopelícula	El grado de destrucción supera las expectativas teniendo en cuenta los depósitos de biopelícula; patrones clínicos específicos que sugieren periodos de progresión rápido y/o patología de aparición temprana... por ejemplo, patrón molar-incisivo; falta de respuesta prevista a tratamiento de control bacteriano habituales
	<b>Factores modificadores</b>	Tabaquismo	No fumador	<10 cig/ día
	Diabetes	Normal con /sin diabetes	HbA1c <7 con diabetes	HbA1c >7 con diabetes

#### 4.4.5 Trastornos del desarrollo y adquiridos y manifestaciones periodontales de enfermedades sistémicas

Estas condiciones se clasifican en cinco: 1. Enfermedades y trastornos sistémicos que afectan los tejidos periodontales, 2. Otras condiciones periodontales (abscesos periodontales y lesiones endodóntico-periodontales), 3. Alteraciones mucogingivales en los dientes naturales (fenotipo gingival, recesiones gingivales, disminución de la profundidad), 4. Trauma oclusal y fuerzas oclusales excesivas (trauma oclusal primario y secundario, fuerzas ortodónticas) y 5. Prótesis y dientes que están relacionados a factores

que modifican o predisponen a enfermedades gingivales inducidas por placa y periodontitis (Jepsen et al., 2018).

#### **4.5 Enfermedades autoinmunes**

Son enfermedades caracterizadas por una etiología multifactorial, en donde la genética y los factores ambientales son los responsables de la pérdida de tolerancia inmunológica provocando que el sistema inmunitario ataque y destruya tanto órganos como tejido corporal sano por error. Se han reportado distintas formas en que la salud oral y la salud general están relacionadas. Las manifestaciones orales de estas enfermedades son normalmente los signos primarios de enfermedades autoinmunes (Chi et al., 2010; Saccucci et al., 2018; Wasniewska & Bossowski, 2021).

#### **4.6 Artritis reumatoide**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad de etiología desconocida, caracterizada por la inflamación crónica del tejido sinovial de las articulaciones, que puede comprometer también el cartílago y el hueso, y con menor frecuencia, afectaciones extraarticulares. Esta inflamación es mediada por la infiltración de células del sistema inmunológico en las articulaciones. La AR es una enfermedad autoinmune crónica comúnmente debilitante, que genera una morbilidad significativa y deteriora la calidad de vida de quienes la padecen. Si bien puede afectar cualquier articulación, tiene mayor predilección por las manos, pies y rodillas. Los síntomas principales incluyen dolor, inflamación y rigidez articular, con posibilidad de que se produzca degeneración del cartílago y hueso, lo que puede provocar la pérdida de la función articular. Además de las articulaciones, otros órganos, como el riñón, corazón, vasos sanguíneos, pulmones e hígado también pueden verse comprometidos por esta enfermedad (Scherer et al., 2020; van Delft & Huizinga, 2020).

El diagnóstico y tratamiento clínico actual para AR seropositiva, que se caracteriza por la presencia de anomalías del factor reumatoide (FR) y/o anticuerpos antiproteína citrulinadas (anti-CCP), se enfoca en iniciar el tratamiento una vez que el paciente presenta artritis inflamatoria (AI) sintomática, la cual puede ser identificada clínicamente y clasificada según los criterios establecidos para la AR. En la mayoría de los casos, antes

de que los síntomas de la AI/AR sean clínicamente evidentes, los pacientes experimentan un período con elevaciones sistemáticas de anticuerpos relacionados con la enfermedad.

Estos anticuerpos incluyen múltiples isotipos de FR y anti-CCP como especificidades finas de anticuerpos contra el fibrinógeno citrulinado y anticuerpos contra proteínas carbamiladas. La etapa temprana de la artritis reumatoide se caracteriza por una reactividad temprana a un número limitado de autoantígenos y una inflamación sistémica limitada, seguida por la evolución a lo largo del tiempo de respuestas innatas y adaptativas en expansión y lesión tisular hasta que se cruza algún límite y se desarrolla una aparente AI/AR (Deane & Holers, 2021).

#### **4.6.1 Factores de riesgo**

Los anticuerpos y citoquinas pueden aparecer antes de que se realice un diagnóstico clínico de artritis reumatoide. Por esta razón, la AR se desarrolla en etapas progresivas. Inicialmente, existe una fase asintomática en la que se observa un riesgo genético al que se le suman factores ambientales desencadenantes. Posteriormente, se da lugar a una fase de activación inmunitaria, que también puede ser asintomática, pero en la cual ya se pueden detectar autoanticuerpos y marcadores inflamatorios en el suero. Esta fase asintomática puede preceder a una etapa en la que la enfermedad se activa y comienza a manifestarse con síntomas articulares leves, para finalmente evolucionar hacia una AR manifiesta y clínica, caracterizada por inflamación evidente de las articulaciones (Paul & Pariyapurath, 2018).

#### **4.6.2 Factores genéticos**

Diversos estudios han señalado que la genética juega un papel crucial en el desarrollo de la AR. Se ha observado un aumento en la prevalencia de la enfermedad en familiares de personas afectadas, lo que sugiere una fuerte influencia genética. Se estima que entre un 40-50% del riesgo de desarrollar AR seropositiva puede atribuirse a factores hereditarios, siendo el riesgo particularmente mayor en los familiares de primer grado de individuos con AR. Esto refuerza la idea de que la predisposición genética es un factor clave en la aparición de la enfermedad. (Frisell et al., 2016).

El riesgo de desarrollar AR se incrementa entre 3 y 9 veces en individuos que tienen un familiar de primer grado con la enfermedad, en comparación con la población en general. Este aumento del riesgo puede atribuirse a factores genéticos como a la exposición a factores ambientales. Se ha identificado que componentes genéticos, como el gen HLA-DRB1, juegan un papel fundamental en la predisposición a la AR, junto con factores epigenéticos que modulan la expresión de esos genes. Sin embargo, la influencia de factores ambientales es crucial. El humo del cigarrillo, la exposición al polvo, y especialmente el microbioma, que constituye un “ambiente interno” del cuerpo, son factores que pueden desencadenar o exacerbar la enfermedad en personas genéticamente predispuestas. (Paul & Pariyapurath, 2018; Scherer et al., 2020).

El factor de riesgo más fuerte genéticamente hablando es un conjunto de alelos dentro del complejo mayor de histocompatibilidad. Se cree que los alelos SE contribuyen hasta un 40% del riesgo genético de la AR, aunque en otros estudios se sugiere que es menor la contribución (Frisell, Thomas et al., 2013; Raychaudhuri et al., 2012).

Aunque se ha avanzado en la identificación de algunos factores genéticos asociados con la AR, aún no está claro cómo muchos de estos genes contribuyen al desarrollo de la enfermedad en general. Sin embargo, el historial familiar sigue siendo un factor de riesgo importante, ya que tener familiares cercanos con AR aumenta significativamente la probabilidad de desarrollar la enfermedad. (Jiang et al., 2015).

#### **4.6.3 Tabaquismo**

Factores como el estilo de vida y la dieta han sido asociados con AR, aunque de manera inconsistente. Sin embargo, algunos factores ambientales muestran una relación más clara, siendo el tabaquismo el más fuerte. Estudios indican que el fumar contribuye entre el 20% y el 30% del riesgo ambiental de desarrollar AR (Klareskog et al., 2010).

El tabaquismo es el factor ambiental más reconocido y con la asociación más fuerte para la AR seropositiva. Existe una interacción significativa entre el fumar y los alelos HLA-DRB1 SE, que aumenta el riesgo de desarrollar AR hasta 40 veces en individuos genéticamente predispuestos (Petrovská et al., 2021).

Se cree que existe una interacción biológica que impulsa el desarrollo de la AR. Se ha propuesto que el tabaquismo puede incrementar la citrulinación, lo que lleva a la

presentación de proteínas citrulinadas. Esta modificación desencadena la generación de anti-CCP, influyendo en la activación de la respuesta inmune (Arnson et al., 2010; Klareskog Lars et al., 2006).

Aunque aún no se ha determinado con precisión el mecanismo exacto mediante el cual el tabaquismo contribuye al desarrollo de artritis reumatoide, se sabe que está asociado tanto con el aumento de la enfermedad periodontal como con afecciones pulmonares. Se cree que el tabaquismo impulsa la inflamación y la autoinmunidad en estos sitios específicos, lo que podría desencadenar o exacerbar la AR. Los efectos sistémicos del tabaquismo pueden inducir cambios en el organismo, incluidos los tejidos articulares, lo que eventualmente favorece el desarrollo de la AR (Johannsen et al., 2014; Sparks et al., 2016).

#### **4.6.4 Periodontitis**

Estudios de casos y controles han demostrado una clara asociación entre EP y la AR, con un rango de probabilidad que varía entre 1.82 y 20.57. Los pacientes con AR tienen una alta prevalencia de periodontitis y pérdida de dientes. Al considerar factores como edad, género, raza y tabaquismo, se ha encontrado que los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de desarrollar EP, con un rango de probabilidad de 4.1. Además, estos estudios muestran una fuerte asociación entre el edentulismo y la AR seropositiva, con un rango de probabilidad de 4.5 (De Pablo et al., 2008; Joseph et al., 2013; Mercado et al., 2001; Pons-Fuster et al., 2015)

Como se ha demostrado, la periodontitis se considera un factor de riesgo para el desarrollo de diversas enfermedades inflamatorias crónicas asociadas al sistema inmunológico. Se ha identificado que ciertas bacterias orales, como *Porphyromonas gingivalis*, son marcadores significativos del estado de la enfermedad. Se ha propuesto que la citrulinación y las respuestas de anticuerpos, junto con los mediadores liberados durante la colonización bacteriana, juegan un papel importante en la patogenia de la AR. Estos factores sugieren una conexión entre la EP y la AR, indicando que la inflamación en la cavidad bucal podría influir en el desarrollo o empeoramiento de enfermedades autoinmunes como la AR (Paul & Pariyapurath, 2018; Petrovská et al., 2021)

Estudios de laboratorio han sugerido que *P. gingivalis* podría no ser la única bacteria capaz de citrulinar proteínas e inducir la formación de anti-CCP. Se ha planteado que *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* también podría ser responsable de provocar la hiper citrulinación en los neutrófilos del huésped. Este proceso lleva a la formación de anti-CCP, lo que daña las membranas de los neutrófilos y activa de manera descontrolada la citrulinación de las enzimas. Este fenómeno se ha observado especialmente cuando *P. gingivalis* está presente en las articulaciones, sugiriendo que estas bacterias orales podrían jugar un papel clave en la activación de la inflamación articular en la AR (Konig et al., 2016; Sanz et al., 2017).

Por otro lado, bacterias como *Tannerella forsythia* y *Fusobacterium nucleatum*, que están involucradas en la etiología de la EP, también pueden estar asociadas con la activación de anti-CCP en pacientes con AR positivo (Schmickler et al., 2017).

La EP ha sido directamente relacionada con la AR. Se ha observado que tanto la inflamación periodontal como la presencia de un número elevado de bacterias periodontopatógenas están asociadas con el desarrollo de AR, así como el aumento de la actividad de la enfermedad (González-Febles & Sanz, 2021).

#### **4.7 Artritis reumatoide y enfermedad periodontal**

La etiología de la AR aún no está completamente clara, pero se cree que resulta de la interacción entre factores genéticos y exposiciones ambientales. Esta teoría se respalda por su conocida asociación con el tabaquismo y con factores genéticos como el HLA-DRB1. Los autoanticuerpos contra la porción Fc de la inmunoglobulina se conocen como factor reumatoide (FR), mientras que los anticuerpos que se desarrollan contra las proteínas citrulinadas se denominan anticuerpos antiproteínas citrulinadas (APS) o anticuerpos antipeptido cíclico citrulinado (anti-CCP). La presencia de cualquiera de estos anticuerpos indica seropositividad, lo que se asocia con una forma más agresiva de la enfermedad. La enzima peptidil arginina deiminasa (PAD) es responsable de la modificación postraduccional de la arginina a citrulina, un proceso conocido como citrulinación. Se cree que este proceso hace que las cadenas de aminoácidos modificadas sean reconocidas por el sistema inmune como autoantígenos, lo que conduce al desarrollo de autoanticuerpos y, posteriormente, a un daño autoinmune, un mecanismo clave para la

AR. Aunque PAD se produce en células humanas, como en los pulmones, también se ha demostrado que *P. gingivalis* produce esta enzima en condiciones in vitro. Dado que *P. gingivalis* desempeña un papel importante en la patogénesis de la EP y en la asociación con AR y periodontitis, se sugiere que este microorganismo podría proporcionar una conexión entre la enfermedad periodontal, la citrulinación de proteínas y el desarrollo de la artritis reumatoide (Fuggle et al., 2016).

La citrulinación es un proceso de modificación postraduccional en el que el aminoácido arginina se convierte en citrulina, mediado por PAD. Ésta enzima se encuentra en células inmunitarias como linfocitos T y B, neutrófilos, monocitos y macrófagos. La citrulinación excesiva de proteínas puede hacer que estas se reconozcan como autoantígenos, lo que lleva a la producción de autoanticuerpos, en especial anti-CCP. (de Molon et al., 2019).

Los pacientes susceptibles a AR que presentan enfermedad periodontal podrían estar expuestos a antígenos citrulinados producidos por PAD, lo que podría desencadenar una inflamación intraarticular. Los péptidos citrulinados generados por PAD resultan en la formación de inmunocomplejos que contienen el factor reumatoide (FR), lo cual provoca una reacción inflamatoria tanto en los tejidos periodontales como en la membrana sinovial. Esta inflamación se media a través de receptores específicos para anticuerpos, como el Fc y C5a., que están involucrados en la respuesta inmune. Este proceso sugiere una relación bidireccional entre la EP y la AR, mediada por anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (ACPA) y el FR, que podrían potenciarse mutuamente y contribuir a la exacerbación de ambas condiciones (Routsias et al., 2011).

Se ha resaltado una relación fuerte entre la EP y la AR. Ambas enfermedades presentan los mismos factores de riesgo genéticos, como los subtipos de antígeno leucocitario humano (HLA)-DR4, factores de infección (bacterias) y hábitos de vida (tabaquismo). La existencia de factores de riesgo comunes, como procesos patológicos y marcadores bioquímicos compartidos, podría explicar la asociación entre la AR y la EP. Los pacientes con AR suelen presentar una alta incidencia de EP y la patogénesis de ambas enfermedades es similar en varios aspectos. La EP no solo ocurre en las fases iniciales o

tempranas de la AR, sino también en casos de AR de larga duración. Se ha reportado que hasta 94% de los pacientes con AR presentan EP, lo que ha llevado a la propuesta de considerar la enfermedad periodontal como una manifestación clínica de la AR. Esta estrecha relación resalta la importancia de monitorear la salud bucal en pacientes con AR, ya que la EP podría influir en la progresión y gravedad de la enfermedad reumática (Li et al., 2017).

Actualmente, se sabe que el microbioma oral juega un papel fundamental en la salud general del paciente, no solo en la cavidad bucal. La disbiosis oral, que es un desequilibrio en el ecosistema microbiano de la boca, permite que bacterias patógenas prosperen y contribuyan al desarrollo de enfermedades. Este desequilibrio microbiano puede tener efectos negativos en la salud general, no sólo provocando afecciones orales como la EP, sino también participando en la exacerbación de enfermedades sistémicas, incluidas las afecciones inflamatorias como la AR. El inicio como el progreso de la enfermedad periodontal está mediado por factores locales y sistémicos, siendo el principal mecanismo la reacción inflamatoria inicial del huésped, que ocurre tras la disbiosis oral anteriormente mencionada, donde se hace una colonización de bacterias periodontales. La progresión de la afección se asocia con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades sistémicas. Evidencia científica ha determinado que la *Porphyromonas gingivalis* está fuertemente implicada en la etiología de la EP, debido a su capacidad para colonizar y persistir dentro de la biopelícula subgingival; así también está fuertemente implicada al desarrollo de AR, ya que conduce a autoantígenos citrulinados y a la producción de anticuerpos de antiproteínas citrulinadas (APS) principales impulsores de la AR causados por esta bacteria gramnegativa anaeróbica (Vergara Serpa et al., 2020).

Metaanálisis recientes han encontrado una asociación positiva, aunque débil, entre la AR y la EP. Aunque hay cierta evidencia de que la periodontitis podría contribuir a la patogenia de la AR, aún no se ha establecido de manera concluyente cómo interactúan ambas condiciones. Por esta razón, se requieren estudios longitudinales adicionales para aclarar la naturaleza de esta asociación y determinar si la enfermedad periodontal juega un papel activo en el desarrollo o empeoramiento de la AR (Jepsen et al., 2018).

#### **4.8 Respuesta inmunoinflamatoria del huésped**

La respuesta inmunitaria está constituida por dos ramas principales, la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa, cuyas interacciones son fundamentales para la defensa del huésped frente a agentes agresores y para el desarrollo de la inflamación tisular. En la inmunidad innata, las células efectoras del huésped se activan rápidamente al reconocer señales de peligro mediante patrones moleculares asociados a patógenos o a daño tisular. Esta activación conduce a la eliminación de agentes potencialmente dañinos mediante procesos como la fagocitosis y la secreción de moléculas biológicamente activas, incluyendo mediadores proinflamatorios, que contribuyen de forma directa a la inflamación y al reclutamiento de otras células inmunitarias (Sun et al., 2020).

De manera complementaria, la inmunidad adaptativa surge como una respuesta más específica que se activa por medio de células presentadoras de antígeno que enlazan las respuestas innatas con los linfocitos T y B, lo cual permite una defensa más dirigida contra antígenos específicos y la formación de memoria inmunitaria. Esta interacción entre la inmunidad innata y adaptativa se encuentra regulada por mecanismos metabólicos y redox que modulan la función celular, la comunicación inmunitaria y la intensidad de la respuesta inflamatoria, contribuyendo tanto a la defensa del huésped como al mantenimiento del equilibrio tisular (Sun et al., 2020).

##### **4.8.1 Respuesta inmunoinflamatoria del huésped ante enfermedad periodontal**

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica en la que la respuesta inmunitaria del huésped constituye el principal determinante del daño tisular. La interacción persistente entre el biofilm subgingival y el sistema inmune favorece la producción sostenida de citocinas proinflamatorias como IL- $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ , las cuales contribuyen a la degradación del tejido conectivo y la pérdida ósea. Diversos estudios han demostrado que la modulación farmacológica de estas vías inflamatorias pueden mejorar los parámetros clínicos periodontales, lo que resalta el papel central de la respuesta inmunoinflamatoria en la patogénesis de la enfermedad (Balta et al., 2021).

Ante la presencia de microorganismos periodontopatógenos, la inmunidad innata se activa mediante el reconocimiento de patrones microbianos, lo que induce la liberación de mediadores inflamatorios como IL- $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ . Esta respuesta inicial promueve posteriormente la activación de la inmunidad adaptativa a través de la presentación de antígenos y la estimulación de linfocitos T y B. La interacción entre ambos sistemas inmunitarios genera un microambiente inflamatorio que, cuando se encuentra desregulado, favorece la progresión de la enfermedad periodontal (Becerra-Ruiz et al., 2022).

La activación prolongada de la respuesta inmunitaria favorece la expresión de mediadores osteoclastogénicos, especialmente RANKL, el cual estimula la diferenciación y la activación de osteoclastos. Este proceso se ve forzado por la producción sostenida de citocinas proinflamatorias, lo que vincula directamente la respuesta inmunológica con la reabsorción del hueso alveolar. En consecuencia, la pérdida ósea en la enfermedad periodontal es el resultado de una interacción compleja entre la inflamación, la disfunción inmunitaria y alteraciones en el metabolismo óseo (Balta et al., 2021).

Las células del linaje osteoblástico responden activamente a las señales inflamatorias generadas durante la periodontitis, modulando la expresión de factores que regulan la actividad osteoclástica. Citocinas como IL- $\beta$  y TNF- $\alpha$ , alteran el equilibrio entre formación y resorción ósea, favoreciendo la pérdida progresiva del soporte dental. La interacción entre células inmunitarias y células óseas establece un microambiente que perpetúa el daño tisular, consolidando el papel central de la respuesta del huésped en la progresión de la enfermedad (Zhou & Graves, 2022).

#### **4.8.2 Respuesta inmunoinflamatoria del huésped ante artritis reumatoide**

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica caracterizada por la activación persistente del sistema inmunitario, que conduce a la destrucción progresiva de las articulaciones y a manifestaciones sistémicas. Su desarrollo es resultado de la interacción entre factores genéticos, epigenéticos y ambientales, los cuales favorecen la pérdida de tolerancia inmunológica y la activación aberrante de células

del sistema inmune innato y adaptativo. Esta desregulación genera un estado inflamatorio sostenido que promueve el daño tisular y la progresión de la enfermedad (D’Orazio et al., 2024).

En las fases iniciales de AR, la inmunidad innata desempeña un papel clave mediante la activación de macrófagos, células dendríticas y neutrófilos, los cuales producen citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  e IL-6. Estas moléculas inducen la activación de la inmunidad adaptativa y favorecen la diferenciación de linfocitos T autorreactivos y la producción de autoanticuerpos por parte de linfocitos B. La interacción entre estas poblaciones celulares amplifica la respuesta inmunitaria y contribuye al establecimiento de un microambiente sinovial altamente reactivo (Alivernini et al., 2022).

La respuesta inmunoinflamatoria en AR se caracteriza por una activación sostenida de vías de señalización intracelular que regulan la producción de mediadores inflamatorios. Citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-17 desempeñan un papel central en la proliferación de fibroblastos sinoviales, en la activación de osteoclastos y en la degradación del cartílago articular. Además, la formación de complejos inmunes y la activación del complemento contribuyen a la perpetuación del daño tisular, estableciendo un ciclo inflamatorio que favorece la cronicidad de la enfermedad (Alivernini et al., 2022).

La evidencia reciente indica que la progresión de la AR depende en gran medida del desequilibrio entre los mecanismos proinflamatorios y reguladores del sistema inmunitario. La disminución de la función de células T reguladoras y el predominio de respuestas efectoras favorecen la persistencia de la inflamación. Asimismo, los avances en terapias dirigidas contra citocinas como TNF- $\alpha$  e IL-6 confirman el papel central de estos mediadores en la fisiopatología de la enfermedad, destacando que la respuesta inmunoinflamatoria del huésped constituye el principal determinante del daño articular y sistémico (D’Orazio et al., 2024).

### **4.8.3 Respuesta inmunoinflamatoria del huésped en la coexistencia de enfermedad periodontal y artritis reumatoide**

La inflamación provocada por la enfermedad periodontal favorece la liberación de bacterias, endotoxinas y productos inflamatorios hacia la circulación sistémica, lo que puede contribuir a la activación inmunológica en órganos distantes. Asimismo, la microbiota oral interactúa de manera bidireccional con el huésped, modulando procesos inmunitarios y metabólicos que influyen en el estado inflamatorio general del organismo, lo cual posiciona a la cavidad oral como un punto clave en la regulación de la salud sistémica (Kapila, 2021; Peng et al., 2022).

La inflamación periodontal persistente se ha vinculado con múltiples enfermedades crónicas debido a la diseminación de mediadores inflamatorios, bacterias periodontopatógenas y componentes microbianos hacia el torrente sanguíneo. Este proceso favorece un estado de inflamación sistémica de bajo grado que puede alterar la función endotelial, la regulación inmunológica y los mecanismos metabólicos. Diversos estudios indican que la periodontitis comparte vías patogénicas comunes con enfermedades crónicas, incluyendo estrés oxidativo, activación del complemento y desregulación de citocinas, lo que explica su asociación con condiciones como diabetes, enfermedades cardiovasculares y trastornos autoinmunes. En este contexto, la respuesta del huésped representa un eje central en la conexión entre la inflamación oral y sistémica (Hajishengallis, 2022).

La evidencia actual sugiere que la EP puede contribuir al desarrollo y la progresión de la AR mediante mecanismos inmunológicos específicos. En particular, *Porphyromonas gingivalis* posee la capacidad única de expresar una enzima peptidil arginina deiminasa, que favorece la citrulinación de proteínas del huésped, promoviendo la formación de autoantígenos. Este proceso puede inducir la formación de anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA), característicos de la AR, facilitando la ruptura de la tolerancia inmunológica. Además, la inflamación periodontal crónica incrementa la liberación sistémica de citocinas como IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-17, que participan activamente en la patogénesis articular. De este modo, la periodontitis puede actuar como un factor

ambiental que potencia la respuesta autoinmune y la inflamación sistémica en individuos susceptibles (Cheng et al., 2017).

## **4.9 Genética**

### **4.9.1 Estructura de ADN y del ARN**

El ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN) están formados por nucleótidos, que consisten en una base nitrogenada, un azúcar pentosa y un grupo fosfato. Las bases nitrogenadas se dividen en purinas (adenina y guanina) y pirimidinas (citosina, timina y uracilo). Las purinas tienen dos anillos de carbono-nitrógeno, mientras que las pirimidinas tienen un solo anillo. El ADN contiene adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C), mientras que el ARN reemplaza la T por uracilo (U).

El ADN es una doble hélice formada por dos cadenas que se enrollan entre sí, mientras que el ARN es una cadena simple. El ADN, contiene la información genética, codifica la información que las células necesitan para producir proteínas y el ARN permite que las células comprendan la información genética del ADN, materializando la síntesis de proteínas. La información fluye de ADN a ARN a proteína. El orden en que se unen los aminoácidos determina la forma, propiedades y función de una proteína. (Grumbach & Tahi, 1993).

### **4.9.2 ARN**

El ácido ribonucleico (ARN) es una molécula fundamental en los procesos biológicos, especialmente en la transmisión y ejecución de la información genética. Está compuesto por una cadena de nucleótidos, al igual que el ADN, pero en lugar de la timina (T), contiene uracilo (U). El ARN juega un papel clave en la síntesis de proteínas y en la regulación de la expresión genética.

En la síntesis de proteínas intervienen tres tipos principales de ARN: el ARN mensajero (ARNm), el ARN de transferencia (ARNt) y el ARN ribosómico (ARNr). Estos desempeñan diversas funciones y pueden clasificarse en RNA codificantes o no codificantes de proteínas. El ARNm codifica las proteínas, mientras que el ARNt y ARNr no codifican, pero son esenciales en el proceso. El ARNt adapta la secuencia del ARNm, colocando los aminoácidos en la cadena polipeptídica en crecimiento, mientras que el

ARNr, juntos con proteínas, forma los ribosomas, donde ocurre la síntesis. El dogma central de la biología molecular establece que el ADN contiene la información para sintetizar proteínas, y el ARN la utiliza para dirigir este proceso (Prashar et al., 2023; Sabarinathan et al., 2018).

#### **4.9.2.1 ARN no codificante**

Inicialmente, los ARN no codificantes distintos del ARNt y ARNr no se consideraban importantes, pero recientemente se ha descubierto su rol en la regulación génica. Estos ARN se dividen en función de su longitud, reguladores pequeños (< 100 nucleótidos) y largos (> 200 nucleótidos). Ambos tipos regulan la expresión génica, afectando etapas de la transcripción y traducción, como el empalme del ARNm y la formación de variantes proteicas. Los ARN pequeños, como los microARN (miARN) y ARN interferente (siARN), inhiben la síntesis de proteínas, mientras que los RNA largos modifican químicamente el ADN y las histonas para activar o reprimir la transcripción. Los ARN no codificantes desempeñan un papel importante en la regulación de la expresión génica en respuesta a cambios ambientales y de desarrollo y en procariotas pueden manipularse para desarrollar fármacos antibacterianos más eficaces para uso humano o animal (Panni et al., 2020).

#### **4.9.3 miARN**

Los microARN (miARN) son moléculas cortas de ARN de 19 a 25 nucleótidos de tamaño, que regulan la expresión génica a nivel postranscripcional. Un solo miARN puede dirigirse a cientos de ARN mensajeros e influir en la expresión de muchos genes, a menudo involucrados en una vía de interacción funcional (Lu & Rothenberg, 2018).

##### **4.9.3.1 Biogénesis de miARN**

Los miARN son una clase de moléculas de ARN pequeñas, con una longitud promedio de 22 nucleótidos (nts), que actúan como reguladores post-transcripcionales de la expresión génica. Estos ARN no codificantes están altamente conservados en diversos organismos, incluidos los humanos. Al formar parte del genoma, el transcriptoma, los miARN desempeñan un papel crucial en una variedad de procesos celulares, como la

proliferación, diferenciación y apoptosis, y están involucrados en el desarrollo de organismos eucariotas. Su capacidad para regular la expresión de genes específicos mediante la inhibición de la traducción. La degradación del ARN mensajero los convierte en elementos clave en la regulación de la función celular y en la fisiopatología de varias enfermedades (Matulić et al., 2022).

Los miARN son ARN no codificantes que regulan la expresión génica. Tienen alrededor de 22 nucleótidos y se producen a partir de secuencias de ADN, pasando por etapas de miARN primarios (pri-miARN) y se procesan en miARN precursores (pre-miARN) y miARN maduros. En determinadas condiciones, los miARN pueden activar la traducción o regular la transcripción. Los miARN pueden secretarse en fluidos extracelulares y transportarse a células diana a través de vesículas, como exosomas o uniéndose a proteínas. Hoy en día está claro que los miARN son poderosos reguladores genéticos y que no solo ayudan a controlar la estabilidad y la traducción del RNAm, sino que también participan en la transcripción (O'Brien et al., 2018)

El control adecuado de la biogénesis de miARN es esencial para el mantenimiento de la homeostasis celular ya que cambios pequeños en los niveles de miARN pueden alterar la regulación de diferentes genes diana. La biogénesis de miARN está sujeta a una regulación compleja tanto a nivel transcripcional como post transcripcional para producir miARN funcionalmente maduros (Griffiths-Jones, 2006; Matulić et al., 2022).

La mayoría de los genes de miARN se localizan en regiones del genoma que no codifican proteínas o dentro de intrones de genes que codifican proteínas. La expresión de miARN se regula de forma independiente de la del gen huésped, a través de sus propios promotores. Los miARN maduros desempeñan funciones reguladoras clave, garantizando un control adecuado y preciso del transcriptoma en diversas células. Alteraciones en su función se reconocen como puntos cruciales en la patogénesis de diferentes enfermedades (Matulić et al., 2022).

#### **4.9.3.2 miARN antiinflamatorios**

Los microARN antiinflamatorios participan activamente en el control negativo de la respuesta inmunitaria, limitando la producción excesiva de mediadores proinflamatorios y favoreciendo la resolución de los procesos inflamatorios. Estos miARN regulan la expresión como NF- $\kappa$ B, MAPK y JAK/STAT, las cuales desempeñan un papel central en la activación de células inmunitarias y en la síntesis de citocinas (Das & Rao, 2022; Gaál, 2024).

Diversos estudios han demostrado que miARN como miR-146a, miR-21, miR-30b y miR-142-3p actúan suprimiendo la expresión de moléculas adaptadoras, receptores de reconocimiento de patrones y factores de transcripción proinflamatorios, lo que conduce a una disminución de citocinas como IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  e IL-6. De esta manera, estos miARN contribuyen al mantenimiento de la homeostasis tisular y previenen el desarrollo de inflamación crónica (Das & Rao, 2022; Tahamtan et al., 2018).

Además, los miARN antiinflamatorios participan en la regulación de la función de macrófagos, células dendríticas y linfocitos, favoreciendo fenotipos inmunorreguladores y promoviendo la actividad de células T reguladoras. Este efecto modulador resulta esencial para evitar respuestas inmunitarias exacerbadas que puedan derivar en daño tisular. Por ello, la alteración en la expresión de estos miARN se ha asociado con diversas enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo periodontitis y artritis reumatoide (Gaál, 2024; Naqvi et al., 2022).

#### **4.9.3.3 miARN proinflamatorios**

Los microARN proinflamatorios desempeñan un papel fundamental en la activación y amplificación de la respuesta inmunitaria mediante la regulación positiva de vías señalizadoras asociadas con la inflamación. Estos miARN favorecen la expresión de mediadores inflamatorios al inhibir genes con funciones reguladoras negativas o antiinflamatorias, lo que contribuye a la persistencia del proceso inflamatorio (Das & Rao, 2022).

Entre los miARN proinflamatorios más estudiados se encuentran miR-155, miR-125a, miR-21 y miR-223, los cuales se expresan de manera elevada en tejidos sometidos a inflamación crónica. Estos miARN promueven la activación de células inmunitarias, como macrófagos, neutrófilos y linfocitos T, estimulando la producción de citocinas como IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-17, así como quimiocinas involucradas en el reclutamiento celular (Das & Rao, 2022; Gaál, 2024).

Asimismo, los miARN proinflamatorios participan en la regulación de procesos como la diferenciación de linfocitos Th17, la activación de fibroblastos y la inducción de osteoclastogénesis, lo cual favorece el daño tisular y la reabsorción ósea en enfermedades inflamatorias. En el contexto periodontal y articular, su sobreexpresión se ha asociado con mayor severidad clínica y con la progresión de la enfermedad periodontal (Gaál, 2024; Naqvi et al., 2022).

De manera global, el aumento sostenido de miARN proinflamatorios contribuye al establecimiento de un microambiente inmunológico desregulado, caracterizado por una producción persistente de mediadores inflamatorios y una deficiente resolución del proceso. Este desequilibrio representa un factor clave en la fisiopatología de enfermedades crónicas como la EP y la AR (Das & Rao, 2022; Tahamtan et al., 2018).

#### **4.10 Métodos de detección de miARN**

Los miARN desempeñan roles clave tanto a nivel celular como fisiológico en el desarrollo de diversas enfermedades, y por esto se están considerando biomarcadores emergentes. Debido a que son moléculas pequeñas y relativamente inestables, su detección depende del tipo de muestra que se utilice, así como la sensibilidad y precisión de la técnica empleada. Los miARN puede ser aislados de células, tejidos y fluidos corporales como suero, plasma, lágrimas y orina. Los métodos que más se utilizan para la detección de miARN son los microarrays, la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR), la hibridación in situ, Northern blot y la secuencia de nueva generación (SNG). Tanto qRT-PCR y SNG son los métodos más utilizados en

la investigación de miARN, ambos teniendo un alto potencial en aplicaciones de diagnóstico rutinarias (Lu & Rothenberg, 2018; Matulić et al., 2022).

#### **4.10.1 PCR en tiempo real**

La reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR) es la técnica más empleada para el análisis de perfiles de miARN, debido a su facilidad de uso, alta disponibilidad y coste relativamente bajo. Este método ha sido considerado durante mucho tiempo como el “estándar de oro” para la cuantificación precisa de ARN (Kotlarek et al., 2018).

#### **4.11 miARN y enfermedad periodontal**

Se ha reportado que los miARN no sólo están involucrados en la respuesta contra patógenos bacterianos, sino que también se dirigen a una serie de patógenos de origen viral, fúngico y parasitario. Numerosas enfermedades, tanto crónicas como agudas, están relacionadas con niveles anormales de expresión de miARN, lo que a su vez altera la expresión génica y las funciones celulares, contribuyendo a la progresión de la enfermedad. La desregulación de la expresión de miARN en los tejidos se puede detectar en fluidos biológicos como el suero, la saliva y el líquido crevicular de la encía. Por este motivo, los miARN tienen el potencial de ser utilizados como biomarcadores específicos y sensibles para detectar diversas enfermedades (Luan et al., 2018).

Se sabe que la EP es provocada por la respuesta inmune e inflamatoria del huésped a la infección bacteriana de los dientes. Esta respuesta frente a las bacterias orales consta de dos líneas de defensa. La inmunidad innata periodontal, que es la primera línea de defensa, incluye la barrera epitelial oral y la acción de las células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos) que atacan y eliminan de manera directa las bacterias que están invadiendo. Por otro lado, la inmunidad adaptativa es una respuesta inmunitaria específica de antígeno (Ag) que depende de las funciones de las células B y T. Esta respuesta consiste en identificar y reconocer un Ag en la superficie de una célula infectada, originando una respuesta inmunitaria diseñada para atacar al patógeno o a la célula infectada. Se ha demostrado que los cambios en los niveles de miARN influyen tanto en la respuesta

inmune primaria como en la secundaria del huésped frente a la infección bacteriana en los tejidos periodontales (Luan et al., 2018).

En la EP, las bacterias orales y las condiciones inflamatorias alteran la función de las células inmunitarias y epiteliales orales, desregulando la expresión de miARN en estas células. Además de la síntesis intracelular de miARN en células inmunitarias y no inmunitarias, también se ha observado que estas células liberan miARN de forma activa en el entorno extracelular, incluyendo el líquido extracelular. Este proceso sugiere que los miARN liberados podrían tener un papel clave en la comunicación celular y en la regulación de las respuestas inflamatorias y de defensa en los tejidos periodontales. Independientemente de sus funciones biológicas, cinco miARN que son miR-142-3p, miR-146a, miARN -155, miR-203 y miR-223, se han propuesto como marcadores de la enfermedad periodontal (Luan et al., 2018).

#### **4.12 microARN y artritis reumatoide**

Se ha aceptado que la patogenia de la AR se caracteriza por la inflamación sistémica y autoinmunidad con múltiples lesiones articulares. La AR es una enfermedad crónica con complicaciones graves y comorbilidades, que resultan en discapacidad de por vida y aumento de la mortalidad. Se cree que la AR se origina por factores ambientales en individuos genéticamente predispuestos. En este contexto, diversas condiciones ambientales pueden actuar como desencadenantes de la inducción de la autoinmunidad. Estudios recientes han mostrado que la patogenia de la AR está relacionada con una desregulación epigenética. En particular, se ha evidenciado que las alteraciones en la expresión de distintos miARN pueden desempeñar un papel clave en el desarrollo de la autoinmunidad, especialmente en el caso de la AR. Esto sugiere que los miARN podrían ser relevantes tanto para la comprensión de la enfermedad como para el desarrollo de posibles terapias o biomarcadores (Churov et al., 2015).

En 2007 fue cuando se proporcionaron los primeros datos sobre el vínculo entre los miARN y la patogenia de la AR, cuando se identificaron autoanticuerpos contra cuerpos GQ que están asociados con complejos de miARN en el suero de pacientes con AR.

Estudios han reportado esta relación en el análisis de la desregulación de ciertos miARN dentro de las articulaciones inflamadas y en la circulación periférica de pacientes con AR. Los diferentes miARN pueden ser utilizados para fines diagnósticos, para el seguimiento del proceso de la enfermedad y otras aplicaciones clínicas (Churov et al., 2015).

Se han reportado expresiones anormales de diferentes miARN en células mononucleares de sangre periférica (PMNC), células T periféricas sanguíneas (células T PS), plasma, líquido sinovial y células inmunitarias activadas dentro de las articulaciones lesionadas en pacientes que padecen AR. Por esta razón, los miARN en sangre periférica o tejidos inflamados se consideran útiles como nuevos biomarcadores de AR.

La especificidad y sensibilidad de un solo miARN como biomarcador de AR es generalmente baja, por eso, es preferible utilizar un conjunto de varios miARN o la combinación de miARN con otros parámetros para obtener una herramienta diagnóstica eficaz (Churov et al., 2015).

Según el artículo realizado por de Molon et al. (2019) donde se discute y proporciona una visión general de la relación entre la AR y la EP, mediante la recopilación de la investigación clínica como traslacional reciente, exploraron las similitudes en los aspectos inmunopatológicos y los posibles mecanismos que vinculan el desarrollo y la progresión de ambas enfermedades, concluyeron que la evidencia actual apunta a que el microbioma tiene un papel fundamental en la patogenia de las afecciones inflamatorias y su desequilibrio puede, en última instancia, dar lugar al inicio de la enfermedad. También se encontró que *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans* son actualmente los dos microorganismos más importantes involucrados en la patogenia de la EP y la AR y están asociados con un aumento de la citrulinación. La evidencia sugiere que el aumento de la citrulinación también puede participar en la destrucción de tejido asociada con la periodontitis. Tras la recopilación de evidencia, se planteó la hipótesis de una relación causal bidireccional entre la AR y la EP, y la citrulinación puede representar un mecanismo clave que media las influencias recíprocas en esta intersección biológica.

Vergara Serpa et al., (2020) revisaron literatura existente con respecto a la patogenicidad de *Porphyromonas gingivalis*, ligada a EP y su asociación con la activación de mecanismos fisiopatológicos en la AR, con la finalidad de exponer los nuevos mecanismos biomoleculares implicados. Se seleccionaron 52 publicaciones y encontraron que la infección por *P. gingivalis*, ligada a la EP, está fuertemente implicada en la patogénesis y desarrollo de AR. Su relación se vincula con el proceso de citrulinación y producción de anticuerpos antipeptidos citrulinados. Se han identificado asociaciones entre la virulencia microbiana de dicho agente y la expresión de múltiples genes, relacionados con la activación de la respuesta inmune y el inicio del proceso inflamatorio crónico.

La revisión sistemática realizada por Cuevas-González et al. (2021), es una de las primeras en realizar un análisis del papel actual de los miARN en la EP como biomarcadores. De los estudios recopilados se seleccionaron 13 estudios de los cuales 6 usaron tejido gingival como muestra para la identificación de miARN, 3 usaron fluido gingival, 2 usaron saliva y 1 suero sanguíneo y otro usó tejido periodontal. La periodontitis crónica fue la enfermedad periodontal más estudiada en 9 de los 13 artículos seleccionados, 7 usaron microarrays como técnica principal para la identificación de miARN. qRT-PCR fue el ensayo elegido para validar los miRNA identificados. Se encontró que el principal tipo de enfermedad periodontal en la que los estudios se enfocan es la periodontitis crónica, siendo hsa-miR-146a, hsa-miR-146b, hsa-miR-155 y hsa-miR-200 los principales miARN identificados.

Evangelatos et al. (2019) mediante la recopilación de artículos buscaron describir el rol que tienen los miARNs en la patogénesis de la AR y también demostrar las posibles aplicaciones de miARN para pacientes con AR en la práctica clínica. Se encontró que los miARNs juegan un papel multifacético en el desarrollo de la AR, siendo parte de una amplia y compleja red de interacciones epigenéticas. Las alteraciones epigenéticas pueden ser tanto un factor contribuyente en la patogenia de la AR como un resultado de la propia enfermedad. Además, se ha observado que una gran cantidad de alteraciones en los miRNA en diversas células o tejidos están involucradas en la fisiopatología de la AR, o

bien son consecuencia de los procesos inflamatorios y autoinmunes característicos de la enfermedad. Estos hallazgos refuerzan la idea de que los miARN no solo están relacionados con el inicio de la AR, sino que también podrían estar implicados en su progresión y en la modulación de su respuesta clínica.

## 5. MÉTODOS

### 5.1 Diseño del estudio

El presente estudio realizado fue un estudio comparativo del cual los conocimientos que tienen los investigadores de los factores del estudio son abiertos. El investigador controla los eventos, siendo su participación experimental. La relación que guardan entre sí los datos es transversal, ya que sólo se obtendrá una vez por cada individuo.

### 5.2 Universo del estudio

Se evaluaron pacientes con artritis reumatoide que acudieron al Posgrado de Periodoncia previamente diagnosticados por el Centro de Especialistas en Artritis y Reumatismo de la Universidad Autónoma de Nuevo León, así como pacientes que acudían al Posgrado de Periodoncia de la Universidad Autónoma de Nuevo León para valoración periodontal.

### 5.3 Tamaño de la muestra

Por las condiciones de la variable a evaluar del tipo cuantitativa (presencia de periodontitis) donde, además, se trata de una población infinita se estima 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 han determinado los siguientes los siguientes valores obtenidos del artículo “*Comparison of microRNA profiles of human periodontal diseased and healthy gingival tissues*” y que han sido definidos para determinar el tamaño de la muestra:

$z = 1.96$  para 95% confiabilidad

$p = 0.145$

$q = 0.855$

$e = 0.11$

Para obtener el tamaño de la muestra se sustituyen los valores y se obtiene 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 obtiene 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 elegidos mediante los criterios de inclusión y exclusión definidos para el presente estudio.

## **5.4 Criterios de selección**

### **5.4.1 Criterios de inclusión**

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, en un rango de edad de 25 a 80 años, con artritis reumatoide previamente diagnosticados por el Centro de Especialistas en Artritis y Reumatismo, pacientes con periodontitis activa (estadio II o III, grado B), pacientes sanos sistémicamente y pacientes que no hayan estado bajo medicación de antibióticos en los últimos 6 meses.

### **5.4.2 Criterios de exclusión**

Se excluyeron pacientes ASA III y IV, pacientes que presenten otra enfermedad autoinmune o sistémica que comprometa el resultado del estudio, pacientes que estén bajo tratamiento anticoagulante, pacientes con tabaquismo, pacientes con obesidad.

## **5.5 Descripción de procedimiento.**

### **5.5.1 Historia clínica**

Al paciente se le brindó toda la información sobre el estudio y se explicó que formaría parte de un protocolo de investigación y todos los pasos de este mismo. Se firmaron

consentimientos informados si el paciente estuvo de acuerdo en ser parte del estudio. Con la finalidad de nuestro consentimiento es que el paciente con expresión voluntaria muestre su intención de participar en la investigación (ANEXO 1).

Una vez agrupada la población de estudio, durante la primera cita se realizó el diagnóstico de cada paciente que incluye la historia clínica y la historia dental. La historia médica fue con la finalidad de conocer el estado de salud del paciente y poder clasificarlos de acuerdo con nuestros parámetros de evaluación, donde se evaluó antecedentes patológicos y no patológicos, interrogatorio por aparatos y sistemas (ANEXO 2).

### **5.5.2 Evaluación física intraoral**

La historia dental se realizó con el propósito de realizar un diagnóstico periodontal que constó de un periodontograma el cual se tomó con una sonda periodontal north carolina, se registraron 6 medidas de cada órgano dental, por vestibular en mesial, medial y distal, y por lingual o palatino en mesial, medial y distal. Se solicitaron radiografías periapicales para complementar el diagnóstico.

Se evaluaron las radiografías periapicales para que junto con los datos obtenidos en el periodontograma se pudiera clasificar al paciente de acuerdo a la clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y peri implantares 2017; y se agruparon de acuerdo a: pacientes con AR y periodontitis, pacientes con AR sin periodontitis, pacientes con periodontitis sin AR y pacientes sanos sin AR y periodontitis (ANEXO 3).

### **5.5.3 Índice de placa bacteriana**

Mediante una inspección visual, con el uso de un espejo intraoral y soluciones reveladoras, se realizó el control de placa dentobacteriana, que corresponde al examen clínico para poder detectar presencia de placa en la superficie de los dientes. La placa dentobacteriana la clasificamos en supragingival, si esta se localiza en áreas visibles de la cavidad oral y en subgingival que 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 de este índice, es decir su promedio, se suma el número total de caras con placa

dentobacteriana, se divide este número por la cantidad total de caras presentes en la boca y se multiplica por 100 (O'Leary et al., 1972) (ANEXO 4).

#### **5.5.4 Control de placa**

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

#### **5.5.5 Toma de biopsia**

En los 4 grupos de estudio se tomaron las biopsias de epitelio y tejido conectivo de la col y zonas edéntulas y se colocó Periacryl posterior a la toma del tejido. No fueron dadas indicaciones medicamentosas.

Posteriormente 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°.

##### **5.5.5.1 Revisión postoperatoria**

Consistió en la revisión postoperatoria a los 7 días después de la toma de biopsia.

#### **5.6 Análisis de miARN**

Una vez finalizadas las 53 tomas de biopsia de los pacientes que participaron en el estudio, las muestras fueron enviadas al laboratorio de la Universidad de Illinois en Chicago, donde se trabajó en conjunto con los especialistas responsables para su identificación y procesamiento, con el fin de obtener los resultados.

##### **5.6.1 Sistema de aislamiento del ARN total**

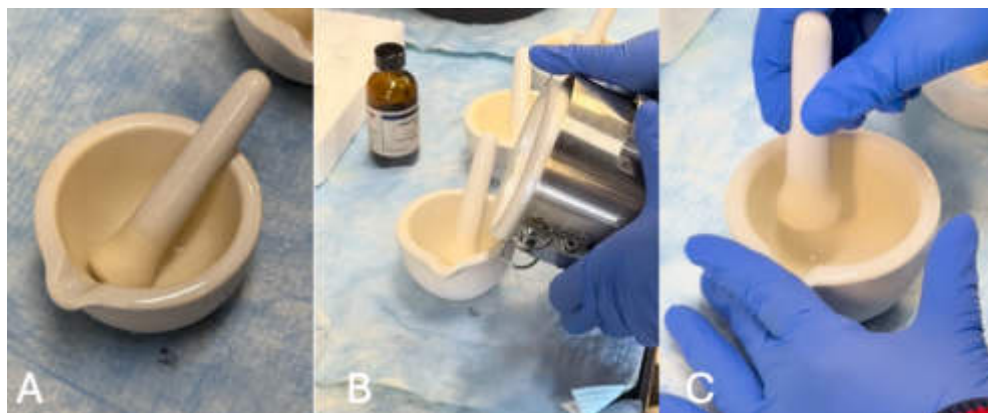
La pureza e integridad del ARN aislado de las células de tejido son críticos para su uso eficaz en aplicaciones tales como la PCR de transcripción inversa (RT-PCR), PCR en transcripción inversa cuantitativa (qRT-PCR), ensayos de protección de RNAsa, a medida

que el uso de la amplificación como herramienta de investigación crece, surge la necesidad de métodos para aislar rápidamente ARN de alta calidad, libres de contaminación de ADN genómico, a partir de pequeñas cantidades de material de partida como células o tejidos.

Para esta investigación se utilizó miRNeasy mini kit, un protocolo que permite purificar totalmente ARN, incluyendo miARN, mediante membranas inorgánicas en columnas hechas de sílice, con estructuras microporosas que permiten la separación selectiva, para la purificación de ARN de alta calidad a partir de las biopsias.

#### **5.6.1.1 Lisis tisular y preparación y manejo de la muestra (congelación/homogeneización).**

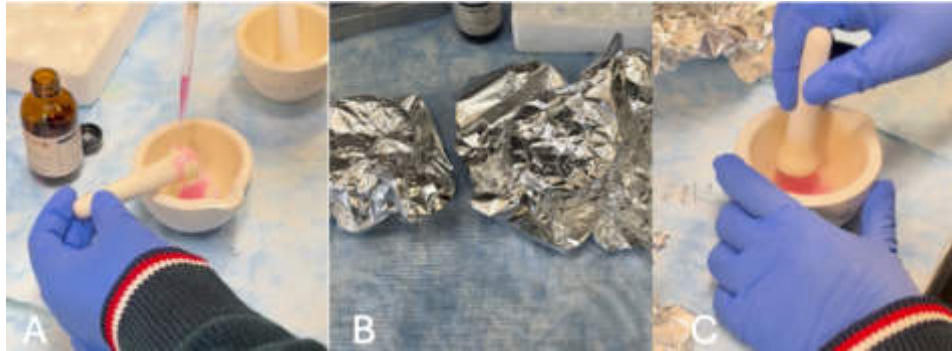
Las muestras se colocaron en un crisol de porcelana (Fig. 1A) y se sometieron al tratamiento con nitrógeno líquido (Fig. 1B) con el fin de conservar la integridad del material genético y facilitar la manipulación del tejido. El enfriamiento rápido a temperaturas extremadamente bajas inhibe de forma inmediata la actividad de las ribonucleasas (RNasas), enzimas responsables de la degradación del ARN, lo que asegura la estabilidad del material previo a su procesamiento. Posteriormente, las muestras congeladas fueron molidas hasta obtener un polvo fino y homogéneo (Fig. 1C), permitiendo una exposición uniforme del material 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.

### 5.6.1.2 Lisis y desnaturalización.

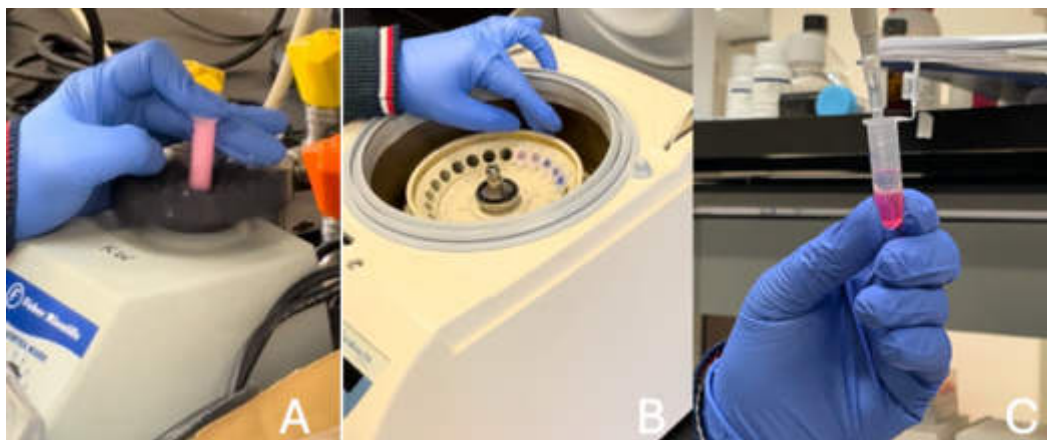
Se agregó 700  $\mu$ l de QIAzol<sup>®</sup> (Fig. 2A) reactivo de lisis en sentido del reloj hacia la base del mortero como del pistilo para homogeneizar la muestra y se dejó a temperatura ambiente por 5-10 min donde se cubrió con aluminio para evitar contaminación cruzada (Fig. 2B). El resultado de este paso es una consistencia líquida, que se asemeja al reactivo colocado y se colocó en tubo Eppendorf (Fig. 2C).



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

### 5.6.1.3 Separación de fases.

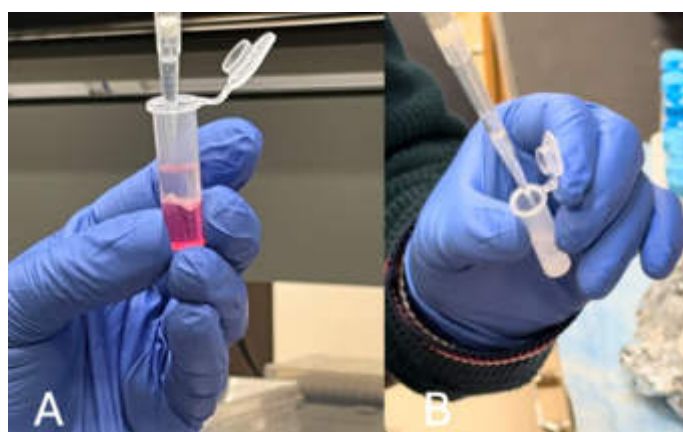
Se transfirió la muestra a un nuevo tubo, se agregó 140  $\mu$ l de cloroformo y se agitó durante 15 segundos con un mezclador vortex, para lograr la separación de las fases (Fig. 3A). Posterior a ello la muestra se centrifugó durante 15 min a 12,000 x g a 4°C. (Fig. 3B). Al terminar el centrifugado, 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 ARN (incluidos los miARN), 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 ARN 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.

#### 5.6.1.4 Precipitación y unión del ARN.

Mediante el uso de una pipeta, la fase acuosa fue recuperada cuidadosamente y transferida a un tubo nuevo, donde se mezcló con 1.5 volúmenes (usualmente 525  $\mu$ l) de etanol 100%. La muestra se cargó y descargó cuatro ocasiones para asegurar una adecuada homogeneización (Fig. 4A y 4B). La adición de etanol a la fase acuosa disminuye la solubilidad del ARN y genera las condiciones necesarias para que las moléculas de ARN se unan de manera eficiente a la membrana de sílice de la columna.



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

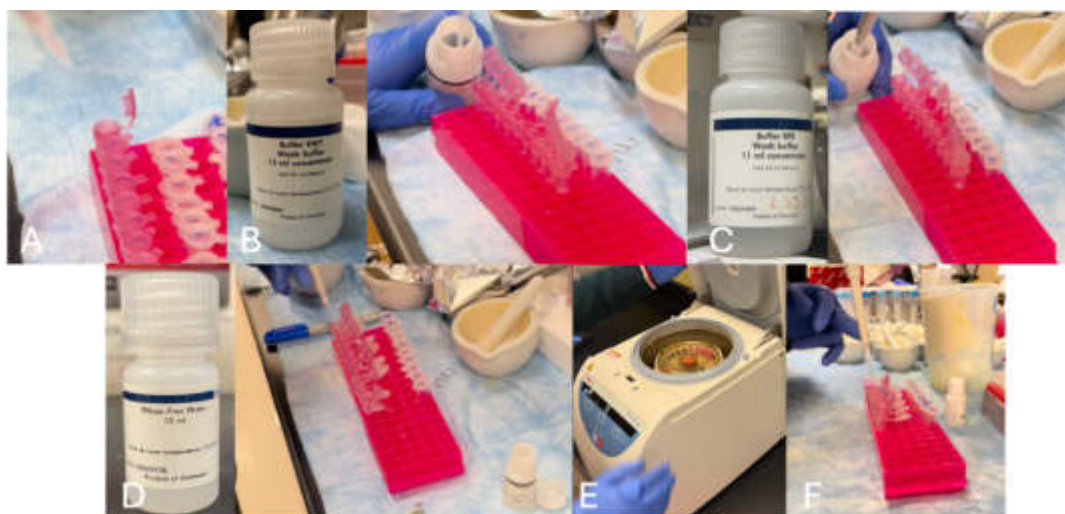
### **5.6.1.5 Lavado de la columna y elución del ARN.**

En primer lugar, se tomaron 700  $\mu$ l de la muestra y se depositaron en el tubo de recolección del sistema RNeasy® Mini. La muestra fue centrifugada a  $\geq 8000$  x g durante 15 segundos a 4°C, repitiendo el procedimiento en dos ocasiones con el objetivo de eliminar impurezas. Tras cada centrifugación, el fluido residual fue retirado y descartado (Fig. 5A). Posteriormente se añadieron 700  $\mu$ l de buffer RWT a la columna RNeasy Mini y se centrifugó  $\geq 8000$  x g durante 15 segundos a 4°C. Una vez finalizado este paso, el fluido sobrante fue eliminado.

A continuación, se incorporaron 500  $\mu$ l de buffer RPE al tubo de ensayo y se centrifugó durante 15 segundos a  $\geq 8000$  x g. El líquido resultante fue descartado al finalizar la centrifugación (Fig. 5B). Seguidamente, se realizó un segundo lavado añadiendo nuevamente 500  $\mu$ l de buffer RPE, seguido de una centrifugación de 2 minutos a  $\geq 8000$  x g, con el fin de asegurar la eliminación completa de residuos (Fig. 5C).

Una vez completados los lavados, la columna RNeasy Mini se transfirió a un tubo de recolección nuevo de 1.5 ml. Se añadieron 35  $\mu$ l de agua libre de RNAsas directamente sobre la membrana de la columna y se centrifugó durante 2 minutos a  $\geq 8000$  x g a 4°C para llevar a cabo la elución del ARN (Fig. 5D). Finalmente, la muestra eluida fue transferida a un tubo nuevo y almacenada para su conservación posterior (Fig. 5E).

La columna RNeasy Mini funciona como una matriz selectiva que permite la unión del ARN a su membrana de sílice, mientras que la mayoría de las impurezas atraviesan la columna durante la filtración. Para purificar el material genético, se emplean uno o varios buffers de lavado destinados a remover proteínas, fenoles, sales y otros compuestos orgánicos. Estos lavados buscan eliminar los contaminantes sin afectar la retención del ARN en la membrana. Posteriormente, el uso de agua libre de RNAsas permite rehidratar la membrana y romper las interacciones entre el ARN y la sílice, posibilitando así la liberación del ARN en la solución final.



**Fig. 5.** Lavado de la columna y elución del ARN. 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 el proceso.

#### **5.6.1.6 Valoración cuantitativa y cualitativa de ARN mediante el uso de espectrofotómetro NanoDrop™ 2000/2000c.**

El sistema NanoDrop™ de Thermo Scientific utiliza tecnología de fibra óptica y tensión superficial para capturar muestras en micro volúmenes. Este espectrofotómetro mide la concentración de ácidos nucleicos, proteínas y otros elementos, y puede detectar y corregir contaminantes. Es especialmente útil para la cuantificación y control de calidad de muestras de ácidos nucleicos, como ADN y ARN, siendo esencial en ensayos como RT-qPCR.

La concentración y calidad de ARN obtenido se evaluó utilizando un espectrofotómetro NanoDrop™ 2000 (Thermo Fisher Scientific, EE. UU.) (Fig. 6A). Las lecturas se realizaron a longitudes de onda de 260, 280 y 230 nm, con el fin de calcular las razones  $A_{260}/A_{280}$  y  $A_{260}/A_{230}$ , las cuales indican el grado de pureza del ARN.

El NanoDrop permite cuantificar y comprobar la pureza de ácidos nucleicos o proteínas a partir de volúmenes muy pequeños de muestra (1-2  $\mu$ l), los cuales se colocan directamente en la celda de medición (Fig. 6B).

Según los criterios estándar, un valor A260/A280 cercano a 2.0 indica un ARN puro, mientras que valores por debajo de 1.8 sugieren posible contaminación con proteínas o fenoles (Fig. 6C).



**Fig. 6.** Análisis de cantidad y calidad de ARN. 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.

#### **5.6.1.7 Síntesis de ADNc y PCR de transcripción inversa para cuantificación de ARNm y miARN.**

Para evaluar la expresión de ARN mensajero (ARNm), se aisló ARN total a partir de las muestras biológicas correspondientes, y se determinó tanto su concentración como su calidad. A continuación, se generó ADN complementario (ADNc) a partir de 500 ng de ARN total empleando un kit comercial para síntesis de ADNc de primera cadena (Invitrogen Co., Carlsbad, CA, EE. UU.), siguiendo las indicaciones del fabricante.

Este proceso permitió transformar el ARNm en ADNc estable, que puede ser utilizado en etapas posteriores de amplificación y análisis.

#### **5.7 Análisis de patógenos periodontales mediante qRT-PCR**

Se estudiaron las transcripciones de genes específicos de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis*, bacterias estrechamente vinculadas con la enfermedad periodontal.

En particular, se midieron los niveles de expresión del gen que codifica la gingipaina RgpA en *P. gingivalis* y del gen de la proteína ribosomal L2 en *A. actinomycetemcomitans*, utilizando cebadores específicos previamente diseñados y validados. Para asegurar la exactitud de los resultados, se empleó un gen de referencia endógeno, siendo la beta-actina (ACTB) uno de los genes “housekeeping” más comunes para normalizar los datos. El análisis de la expresión de estos genes permitió estimar indirectamente tanto la carga como la actividad transcripcional de los patógenos evaluados.

### 5.7 Evaluación de la expresión de genes proinflamatorios

La cuantificación de la expresión de genes proinflamatorios se llevó a cabo mediante qRT-PCR, empleando cebadores específicos directos e inversos para IL-6, TNF- $\alpha$ . Para normalizar los datos y corregir posibles variaciones en la cantidad y calidad de ARN inicial, se utilizó como control endógeno el gen GAPDH (gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa). Las reacciones de amplificación se efectuaron con reactivos comerciales (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.) siguiendo un programa térmico estandarizado.

### 5.8 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:

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

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  $p < 0,05$ .

### 5.9 Consideraciones éticas

"Todos los procedimientos estuvieron 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. Título tercero. De la investigación de nuevos **recursos profilácticos, de diagnóstico, terapéuticos y de rehabilitación**. Capítulo I Artículos 61-64. Cuando se realice la investigación en seres humanos sobre nuevos (o se modifiquen) recursos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos o rehabilitación, además deberán solicitar autorización de la secretaría presentando documentación requerida (ver Ley).

## 6. RESULTADOS

En el presente estudio, se evaluaron muestras de tejido gingival de 36 pacientes divididos en 4 grupos: Grupo A: pacientes con artritis reumatoide y enfermedad periodontal (7), Grupo B: pacientes con artritis reumatoide sin enfermedad periodontal (8), Grupo C: pacientes únicamente con enfermedad periodontal (10), Grupo D: pacientes sanos (11), con un rango de edad de 25-80 años, con el objetivo de evaluar los parámetros clínicos como los niveles de expresión de miARN, factores de virulencia bacterianos y citocinas específicas de cada grupo, previo a la terapia periodontal no quirúrgica.

### 6.1 Resultados de parámetros clínicos, previo al tratamiento periodontal no quirúrgico (Tabla III, Fig. 7 y Fig. 8).

- Grupo A: Pacientes con artritis reumatoide y enfermedad periodontal

Los pacientes del Grupo A presentaron una mediana de profundidad al sondaje de 3.25 mm y una pérdida de inserción clínica de 3.25 mm, lo que indica la presencia de una afección en el periodonto. Asimismo, mostraron un alto porcentaje de sangrado (76%) y el mayor porcentaje de placa (86%) entre todos los grupos, lo que demuestra un estado inflamatorio gingival activo y un deficiente control de placa previo al tratamiento periodontal no quirúrgico.

- Grupo B: Pacientes con artritis reumatoide sin enfermedad periodontal

El Grupo B mostró una mediana de profundidad al sondaje de 1.80 mm y una pérdida de inserción de 2.10 mm, valores compatibles con un estado de salud periodontal clínico. No se observó sangrado al sondaje (0%) y el porcentaje de placa fue bajo (5.83%), lo que sugiere ausencia de inflamación gingival significativa, aunado del diagnóstico sistémico de AR.

- Grupo C: Pacientes únicamente con enfermedad periodontal

En el Grupo C se registraron los mayores valores de pérdida de inserción clínica (4.25 mm) y una profundidad de sondaje de 3.25 mm, reflejando mayor destrucción

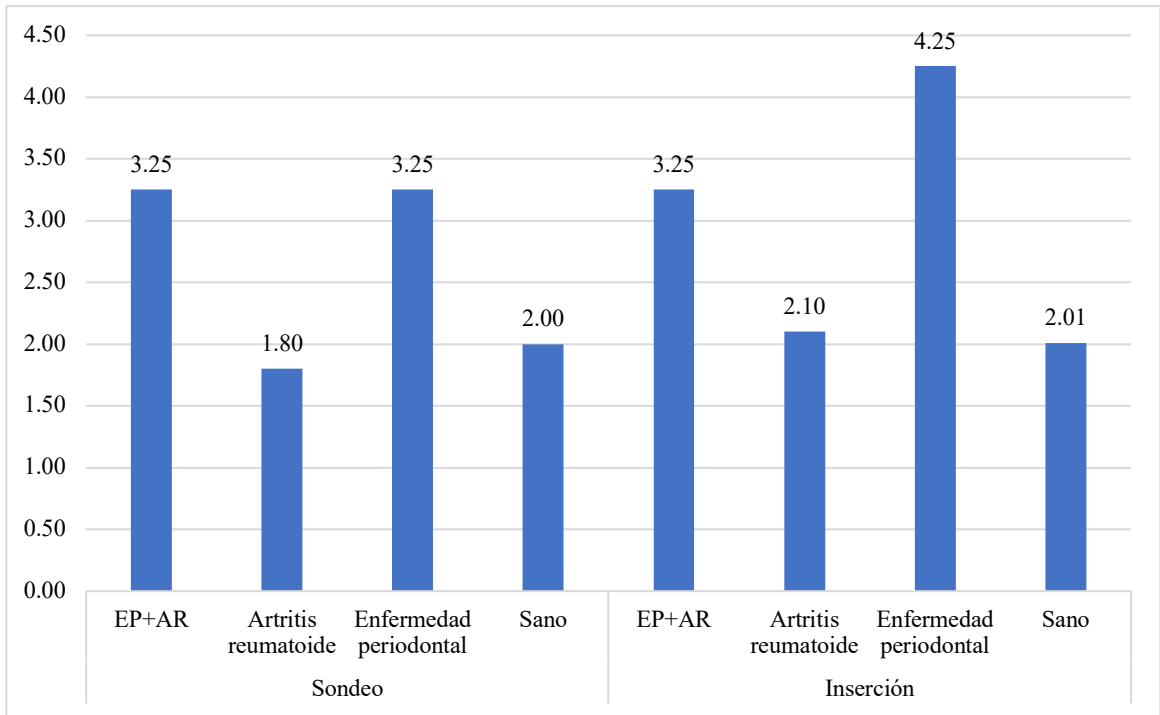
periodontal. El porcentaje de sangrado fue elevado (60.4%) y el porcentaje de placa alcanzó 71.15%, lo que confirma la presencia de una EP activa, presencia de inflamación gingival como acúmulo considerable de biopelícula bacteriana antes del tratamiento.

- Grupo D: Pacientes sanos

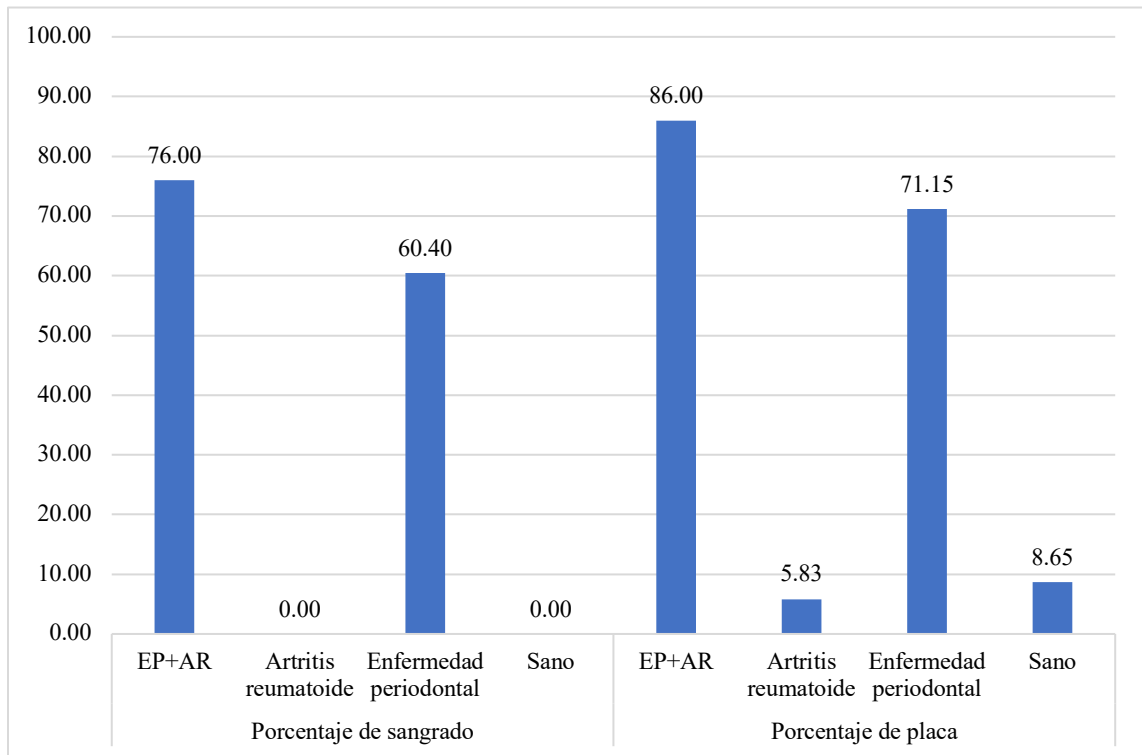
Los pacientes sanos presentaron una mediana de sondaje de 2.00 mm y una pérdida de inserción de 2.01 mm, rangos compatibles con salud periodontal. El sangrado al sondaje fue nulo (0%) y el porcentaje de placa fue bajo (8.65%), lo que indica una adecuada salud gingival y una buena higiene oral.

**Tabla III.** Estadística descriptiva de las variables por grupo de estudio.

		Mediana	Min	Max	Kruskal -Wallis	Valor p
Sondeo	EP+AR	3.25	2.20	3.60	24.40	0.00002
	Artritis Reumatoide	1.80	1.30	2.20		
	Enfermedad Periodontal	3.25	2.20	4.90		
	Sano	2.00	1.67	2.32		
Inserción	EP+AR	3.25	2.20	3.60	24.65	0.00002
	Artritis Reumatoide	2.10	1.80	2.50		
	Enfermedad Periodontal	4.25	3.40	5.00		
	Sano	2.01	1.67	3.15		
Porcentaje de sangrado	EP+AR	76.00	56.00	93.00	29.05	0.00001
	Artritis Reumatoide	0.00	0.00	0.00		
	Enfermedad Periodontal	60.40	30.30	100		
	Sano	0.00	0.00	6.25		
Porcentaje de placa	EP+AR	86.00	69.00	93.00	28.19	0.00001
	Artritis Reumatoide	5.83	0.00	8.00		
	Enfermedad Periodontal	71.15	30.00	100		
	Sano	8.65	4.16	18.73		



**Fig. 7.** Mediana del índice de sondeo e índice de inserción periodontal por grupo de estudio.



**Fig. 8.** Mediana del porcentaje de sangrado y porcentaje de placa por grupo de estudio.

Estadísticamente se identificaron diferencias significativas entre los cuatro grupos en todas las variables evaluadas (sondeo, inserción, porcentaje de sangrado y porcentaje de placa), mediante la prueba de Kruskal-Wallis ( $p < 0.001$ ), lo que confirma que la condición periodontal difiere significativamente entre los grupos de estudio.

Los grupos con enfermedad periodontal, específicamente la EP en pacientes con AR, presentaron mayores valores en todas las variables evaluadas, en comparación con los grupos de AR sin EP y en pacientes sanos. El mayor porcentaje de inflamación como de placa fue observado en el grupo EP+AR, sugiriendo que la coexistencia de ambas patologías podría estar asociada con una respuesta inflamatoria más intensa y con mayores dificultades en el control de la biopelícula, lo cual podría contribuir a la afección del periodonto. Por otro lado, los pacientes con AR sin EP mostraron parámetros clínicos similares a los pacientes sanos, lo que indica que la AR por sí sola no se asoció con el deterioro periodontal de manera clínica y significativa en esta muestra.

De manera global, los datos indican que la enfermedad periodontal es el principal factor asociado al deterioro de los parámetros clínicos evaluados; sin embargo, su coexistencia con AR podría potenciar el estado inflamatorio periodontal, lo cual justifica la importancia de la evaluación y el manejo periodontal integral en pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas.

## **6.2 Resultados de los niveles de expresión de miARN, factores de virulencia bacterianos y citocinas específicas, en biopsia de tejido gingival, previo al tratamiento periodontal no quirúrgico (Fig. 9, Fig.10 y Fig. 11).**

Se evaluaron los niveles de expresión de miARN proinflamatorios (miR-155 y miR-125a), miARN antiinflamatorios (miR-142-3p y miR-30b), así como la expresión de transcritos bacterianos correspondientes a *Porphyromonas gingivalis* (RgpA) y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (RPL2), y de las citocinas IL-6 y TNF- $\alpha$  en biopsias de tejido gingival obtenidas previo al tratamiento periodontal no quirúrgico, con

el objetivo de identificar diferencias iniciales entre los grupos de estudio y su asociación con la presencia de EP y/o AR.

- Grupo A: Pacientes con artritis reumatoide y enfermedad periodontal

Los pacientes con AR y EP presentaron los niveles más elevados de expresión de los miARN proinflamatorios miR-155 y miR-125a, en comparación con los demás grupos, lo que sugiere un microambiente gingival con inflamación exacerbada. De manera paralela, se observó una disminución marcada en la expresión de los miARN antiinflamatorios miR-142-3p y miR-30b, lo que indica una alteración en los mecanismos de regulación y resolución de la inflamación.

Asimismo, este grupo mostró mayores niveles de expresión de los transcritos bacterianos RgpA (*P. gingivalis*) y RPL2 (*A. actinomycetemcomitans*), en comparación con los grupos sin EP, reflejando una mayor carga de patógenos periodontales.

Además, este grupo presentó los niveles más elevados de las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF-, lo que indica una respuesta inflamatoria local intensa. La elevada expresión de estas citocinas es consistente con el perfil molecular proinflamatorio observado y con los parámetros clínicos periodontales severos identificados.

Estos resultados sugieren un posible efecto sinérgico entre la inflamación sistémica asociada a la AR y la inflamación local inducida por la infección periodontal, que se manifiesta tanto a nivel microbiológico como molecular en el tejido gingival, previo a la intervención terapéutica.

- Grupo B: Pacientes con artritis reumatoide sin enfermedad periodontal

En los pacientes con AR sin EP, los niveles de expresión de los miARN proinflamatorios y antiinflamatorios se mantuvieron similares a los observados en

el grupo de pacientes sanos, sin evidencia de incremento significativo en miR-155 y miR-125a ni disminución relevante de miR-142-3p y miR-30b.

De igual manera, la expresión de los transcritos bacterianos RgpA y RPL2 fue baja o indetectable, comparable a la del grupo sano, indicando ausencia de colonización significativa por patógenos periodontales en los sitios muestreados.

En los pacientes con AR sin EP, los niveles de expresión de IL-6 y TNF- $\alpha$  se mantuvieron similares a los observados en el grupo sano, sin incrementos relevantes que sugieran inflamación gingival activa, lo que concuerda con la ausencia de alteraciones clínicas periodontales.

Estos hallazgos sugieren que, en ausencia de enfermedad periodontal, la AR por sí sola no se asocia con alteraciones moleculares relevantes en el tejido gingival.

- Grupo C: Pacientes únicamente con enfermedad periodontal

El grupo de pacientes con EP presentó una expresión aumentada de los miARN proinflamatorios miR-155 y miR-125a en comparación con el grupo sano, así como una disminución de los miARN antiinflamatorios miR-142-3p y miR-30b, lo cual es consistente con un estado de inflamación gingival activa.

En concordancia con estos hallazgos, se detectaron niveles elevados de los transcritos bacterianos RgpA y RPL2, lo que confirma la presencia de patógenos periodontales asociados con la progresión de la enfermedad.

Los pacientes con EP presentaron niveles aumentados de IL-6 y TNF- $\alpha$  en comparación con los pacientes sanos, lo que refleja un estado de inflamación activa asociada con la infección periodontal.

Sin embargo, estas alteraciones fueron menores que los observados en el grupo de pacientes con AR y EP lo que sugiere que la inflamación sistémica podría amplificar la respuesta inflamatoria local cuando ambas patologías coexisten.

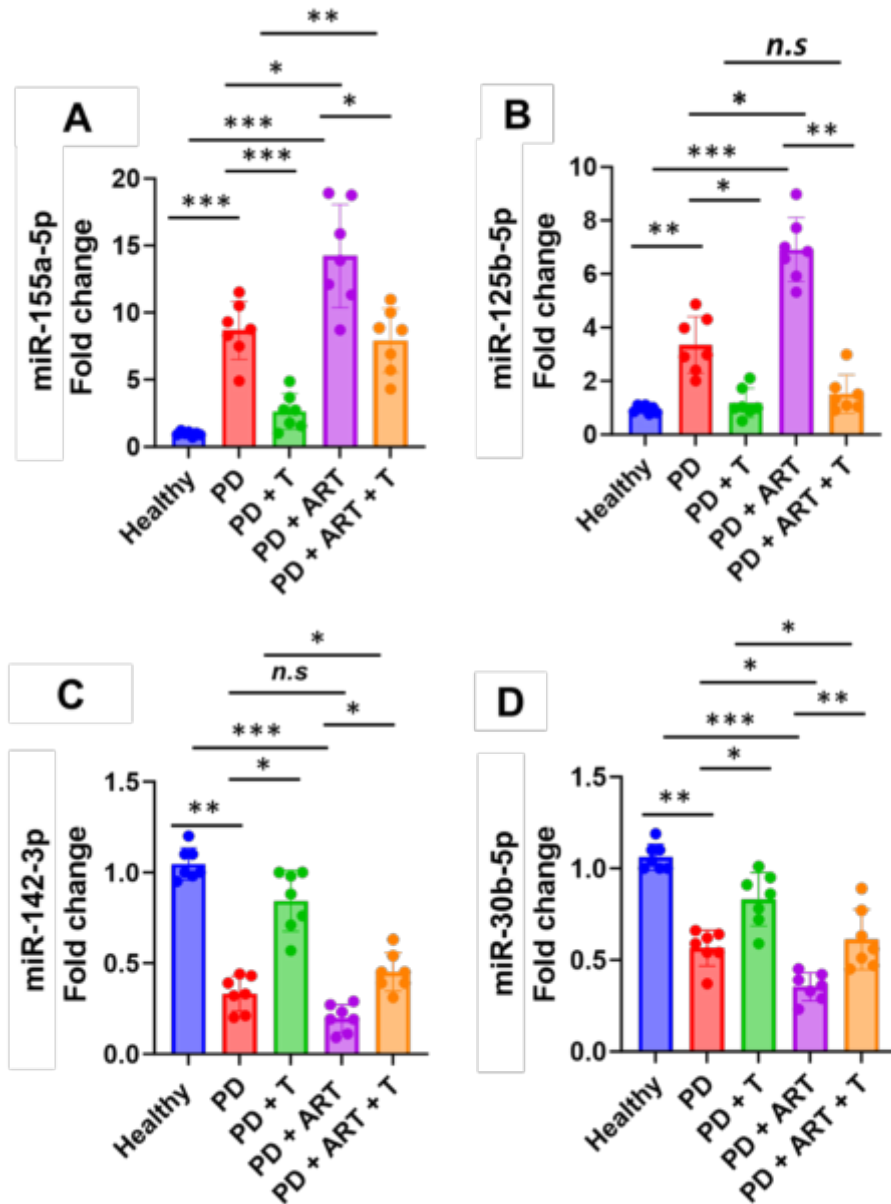
- Grupo D: Pacientes sanos

Los pacientes sanos mostraron niveles bajos de expresión de los miARN proinflamatorios miR-155 y miR-125a, así como niveles relativamente mayores de los miRNA antiinflamatorios miR-142-3p y miR-30b, compatibles con un estado de homeostasis inmunológica en el tejido gingival.

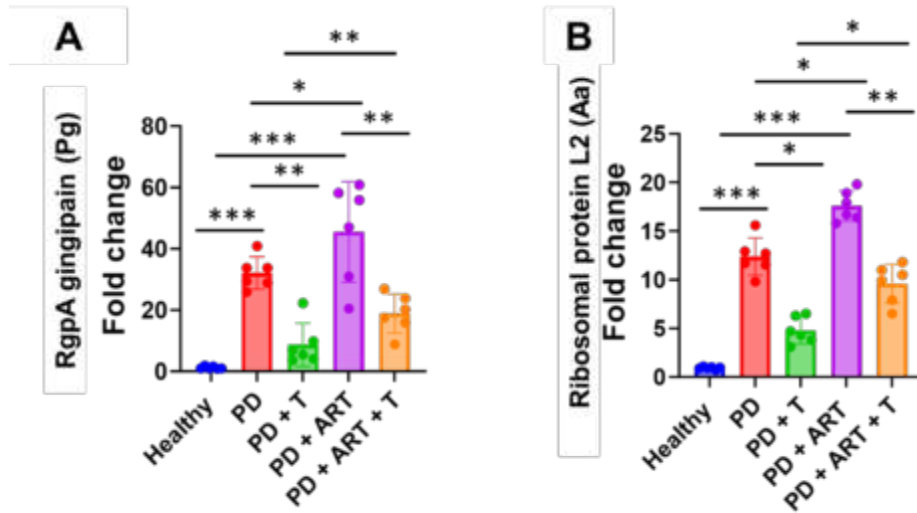
Asimismo, la expresión de los transcritos bacterianos RgpA y RPL2 fue mínima o indetectable, lo que indica ausencia de infección por patógenos periodontales en los sitios evaluados. Los niveles de IL-6 y TNF- $\alpha$  mostraron compatibilidad con un estado de homeostasis inmunológica en el tejido gingival y con ausencia de inflamación local significativa.

Este perfil fue considerado como la muestra control de referencia para las comparaciones con los demás grupos de estudio.

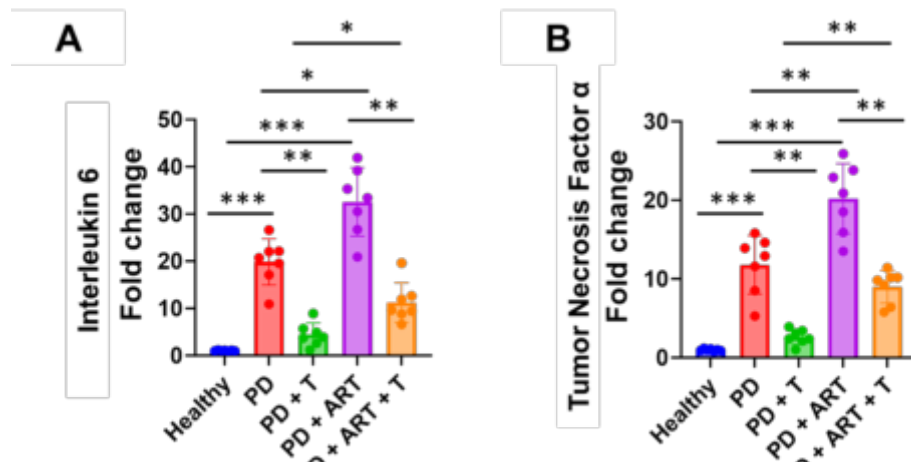
En conjunto, los resultados indican que la enfermedad periodontal se asocia con un incremento de la carga bacteriana y con un perfil de expresión de miARN predominantemente proinflamatorio y un aumento en los niveles de IL-6 y TNF- $\alpha$ , alteraciones que son más marcadas cuando coexiste AR. Estos hallazgos respaldan la interacción entre la inflamación local y sistémica y su posible papel en la amplificación del daño tisular previo al tratamiento periodontal no quirúrgico.



**Fig. 9.** Expresión diferencial de microARN proinflamatorios y antiinflamatorios. Expresión de microARN proinflamatorios (miR-155 y miR-125a) y antiinflamatorios (miR-142-3p y miR-30b) en controles sanos ( $n = 7$ ), pacientes con enfermedad periodontal ( $n = 6$ ) y con artritis con enfermedad periodontal ( $n = 7$ ), antes y después del tratamiento periodontal no quirúrgico (4-6 semanas), evaluada mediante PCR cuantitativa. Los datos fueron normalizados con controles sanos y con RNU6. Nota. Análisis estadístico mediante ANOVA con comparaciones múltiples; \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .



**Fig. 10.** 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.



**Fig. 11.** Análisis de marcadores inflamatorios IL-6 y TNF- $\alpha$ . Los marcadores inflamatorios IL-6 y TNF- $\alpha$  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; \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

### **6.3 Relación de los parámetros clínicos con la expresión de miARN, factores de virulencia bacterianos y citocinas específicas, previo al tratamiento periodontal no quirúrgico.**

Se analizó la relación entre los parámetros clínicos y la expresión molecular en tejido gingival mediante la integración de los resultados de los parámetros clínicos periodontales (6.1) con los niveles de expresión de miARN, los transcritos bacterianos y citocinas proinflamatorias (6.2), que fueron evaluados previo al tratamiento periodontal no quirúrgico en los diferentes grupos de estudio.

- Grupo A: Pacientes con artritis reumatoide y enfermedad periodontal

Los pacientes con AR y EP presentaron los valores más elevados de profundidad al sondaje, pérdida de inserción clínica, porcentaje de sangrado y porcentaje de placa, lo que indica una condición periodontal severa y un estado inflamatorio gingival activo previo al tratamiento.

En una correlación con estos hallazgos clínicos, este grupo mostró el perfil molecular más alterado, caracterizado por una mayor expresión de los miARN proinflamatorios miR-155 y miR-125a, así como una disminución marcada de los miARN antiinflamatorios miR-142-3p y miR-30b. Asimismo, se identificaron niveles elevados de los transcritos bacterianos RgpA y RPL2, reflejando una mayor carga de patógenos periodontales.

De manera adicional, este grupo presentó los niveles más elevados de las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF- $\alpha$ , lo que indica una respuesta inflamatoria local intensa, concordante con la severidad clínica y el perfil molecular observado.

En conjunto, estos resultados sugieren que la mayor severidad clínica periodontal observada en este grupo se asocia con un microambiente gingival predominantemente proinflamatorio, potenciado por la coexistencia de inflamación sistémica propia de la AR.

- Grupo B: Pacientes con artritis reumatoide sin enfermedad periodontal  
Los pacientes con AR sin EP mostraron parámetros clínicos compatibles con salud periodontal, con valores bajos de profundidad al sondaje y pérdida de inserción clínica, así como ausencia de sangrado al sondaje y bajo porcentaje de placa.

De forma consistente, el perfil molecular de este grupo fue similar al observado en los pacientes sanos, sin incrementos relevantes en la expresión de miARN proinflamatorios ni disminución de miARN antiinflamatorios, y con expresión baja o indetectable de transcritos bacterianos periodontopatógenos. Asimismo, los niveles de IL-6 y TNF- $\alpha$  fueron comparables a los del grupo sano, sin evidencia de inflamación gingival activa.

Estos hallazgos indican que, en ausencia de enfermedad periodontal, la AR no se asocia con alteraciones clínicas, moleculares ni inmunológicas significativas en el tejido gingival.

- Grupo C: Pacientes únicamente con enfermedad periodontal  
El grupo de pacientes con EP presentó alteraciones clínicas periodontales evidentes, caracterizadas por mayor profundidad al sondaje, pérdida de inserción clínica, incremento del sangrado al sondaje y mayor acumulación de placa, en comparación con los grupos sin enfermedad periodontal.

A nivel molecular, estos pacientes mostraron una expresión aumentada de miR-155 y miR125a, acompañada de una disminución de miR-142-3p y miR-30b, así como niveles elevados de los transcritos bacterianos RgpA y RPL2. No obstante, la magnitud de estas alteraciones fue menor que la observada en los pacientes con AR y EP.

De manera paralela, los pacientes con EP mostraron niveles aumentados de IL-6 y TNF- $\alpha$  en comparación con los pacientes sanos, lo que refleja un estado de inflamación gingival activa.

Estos resultados sugieren que la inflamación periodontal local se refleja tanto en los parámetros clínicos como en el perfil molecular, y que la ausencia de una enfermedad inflamatoria sistémica podría limitar la intensidad de la respuesta inflamatoria gingival.

- Grupo D: Pacientes sanos

Los pacientes sanos presentaron parámetros clínicos periodontales compatibles con salud, con baja profundidad al sondaje, mínima pérdida de inserción clínica, ausencia de sangrado al sondaje y bajo porcentaje de placa. De igual manera, el perfil molecular de este grupo se caracterizó por bajos niveles de miARN proinflamatorios, mayor expresión de miARN antiinflamatorios y ausencia o mínima expresión de transcritos bacterianos periodontopatógenos. Asimismo, los niveles de IL-6 y TNF- $\alpha$  fueron compatibles con un estado de homeostasis inmunológica, reflejando ausencia de inflamación local significativa.

Este grupo fue considerado como referencia para la comparación clínica y molecular e inmunológica.

De manera global, los resultados muestran que la severidad de los parámetros clínicos periodontales se asocia con un perfil molecular gingival predominantemente proinflamatorio, caracterizado por el incremento de miARN proinflamatorios y la disminución de miARN antiinflamatorios, así como una mayor carga bacteriana y niveles elevados de citocinas proinflamatorias.

Asimismo, la coexistencia de AR y EP se asoció con una amplificación de las alteraciones clínicas, moleculares e inmunológicas, lo que sugiere una interacción entre la inflamación sistémica y la inflamación local periodontal previo al tratamiento periodontal no quirúrgico.

## 7. DISCUSIÓN

Los microARN (miARN) son pequeñas moléculas de ARN monocatenario no codificante que desempeñan un papel fundamental en la regulación postranscripcional de la expresión génica. Actualmente, se reconoce que participan en complejas redes reguladoras que modulan los niveles de ARN mensajero y proteínas, influyendo en procesos celulares clave como la inmunidad, la inflamación y la carcinogénesis. En este contexto, el uso de los miARN como biomarcadores diagnósticos y como potenciales herramientas terapéuticas ha abierto nuevas perspectivas para el análisis de su participación en diversas enfermedades, incluida la enfermedad periodontal (EP), permitiendo explorar su utilidad para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de esta patología (Buragaite-Staponkiene et al., 2023).

Diversos estudios han demostrado que los miARN participan activamente en la fisiopatología de la EP, regulando procesos esenciales como la diferenciación celular, la inflamación y la apoptosis. Debido a esta capacidad reguladora, han sido propuestos como biomarcadores no invasivos para el diagnóstico y monitoreo de la enfermedad periodontal, ofreciendo una alternativa prometedora frente a los métodos clínicos tradicionales. (Luan et al., 2017). Benita y colaboradores mencionan que los niveles salivales y de plasma sanguíneo de los miARNs diana están relacionados con la EP. Observaron asociaciones similares de miARN con la EP entre los participantes con y sin AR.

La EP es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta los tejidos de soporte dental y cuyo principal factor etiológico es la disbiosis de la microbiota oral. Sin embargo, en los últimos años se ha documentado su estrecha relación con enfermedades sistémicas, particularmente con la AR. Esta relación bidireccional sugiere que la inflamación periodontal puede contribuir a la activación sistémica del sistema inmunitario, mientras que la AR puede exacerbar la progresión de la EP, intensificando los procesos inflamatorios locales y sistémicos. Este vínculo resalta la importancia de abordar ambas patologías de manera integral en el manejo clínico de los pacientes (Hajishengallis & Chavakis, 2021).

Dentro del complejo microbiano asociado a periodontitis, *P. gingivalis*, un anaerobio gram negativo, ha sido identificada como uno de los principales patógenos involucrados en la progresión de la enfermedad. Este microorganismo produce la enzima peptidil-arginina deiminasa (*P. gingivalis* PAD), capaz de inducir la citrulinación de proteínas del huésped, un proceso estrechamente relacionado con el desarrollo de autoinmunidad en la AR. Además, se ha detectado ADN de *P. gingivalis* en fluido sinovial de pacientes con AR, lo que sugiere una posible participación directa en los procesos inflamatorios articulares. No obstante, la relación entre la presencia de esta bacteria y los niveles de anticuerpos aún requiere mayor investigación (Wan Jiun et al., 2023).

Asimismo, *Fusobacterium nucleatum* es una bacteria anaerobia gram negativa común en la cavidad oral que ha sido relacionada con diversas enfermedades sistémicas, incluida la AR. Estudios experimentales han demostrado que la inoculación oral de patógenos periodontales como *P. gingivalis*, *F. nucleatum* y *A. actinomycetemcomitans*, puede inducir o acelerar el desarrollo de artritis en modelos animales. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que la infección periodontal puede actuar como factor desencadenante o modular de la inflamación sistémica (Fan et al., 2023).

Por otro lado, se ha observado que los pacientes con AR presentan una mayor tendencia a la reabsorción ósea alveolar y formas más severas de enfermedad periodontal. Estudios clínicos han reportado correlaciones positivas entre parámetros periodontales y marcadores de actividad de la AR como hs-PCR, DAS28 y anti-CCP, particularmente en pacientes con positividad para *A. actinomycetemcomitans*. Estos resultados sugieren que la persistencia de este patógeno podría contribuir a la asociación entre ambas enfermedades (Konig et al., 2016).

En relación con el uso de miARN como biomarcadores, se ha demostrado que miR-140-3p, miR-145-5p y miR146a-5p se asocian significativamente con la presencia y severidad de la EP en pacientes con y sin AR, lo que refuerza su potencial como herramientas diagnósticas no invasivas basadas en el fluido crevicular gingival (Rovas et al., 2022).

Respecto al tratamiento periodontal, diversos estudios han señalado que la terapia periodontal no quirúrgica puede generar mejoras significativas tanto en los parámetros periodontales como en la actividad inflamatoria sistémica de la AR. Sin embargo, en algunos casos, la resolución completa de la inflamación sigue representando un reto clínico, lo que resalta la necesidad de estrategias terapéuticas complementarias (De Pablo et al., 2023).

La evidencia indica que los miARN participan activamente en la regulación de la respuesta inmunitaria del huésped durante la EP, modulando la expresión de genes involucrados en la inflamación y la respuesta antimicrobiana. La infección bacteriana y el microambiente inflamatorio alteran la función de células epiteliales e inmunitarias, modificando los perfiles de expresión de miARN. Estos cambios sugieren que la modulación terapéutica de los miARN podría contribuir a limitar la progresión de la EP (Luan et al., 2018).

Finalmente, diversos miARN desempeñan un papel central en la regulación de la inflamación aguda y crónica. Moléculas como miR-146, miR-125b y miR-155 participan en la diferenciación y función de células inmunitarias, mientras que miR-21 ha sido identificado como un regulador antiinflamatorio que contribuye a la resolución del proceso inflamatorio. Estudios recientes han demostrado que la restauración del equilibrio entre miARN proinflamatorios y antiinflamatorios favorece la cicatrización, la reparación tisular y el control de enfermedades inflamatorias crónicas (Naqvi et al., 2022).

En conjunto, los resultados del presente estudio y la evidencia reportada en la literatura confirman que la enfermedad periodontal y la artritis reumatoide comparten mecanismos inmuno inflamatorios comunes, en los cuales la microbiota oral, la respuesta del huésped y la regulación mediada por miARN desempeñan un papel central. La coexistencia de ambas patologías potencia la disfunción inmunitaria y favorece un estado inflamatorio persistente, reflejado en la alteración de perfiles de miARN, incremento de citocinas proinflamatorias y el daño tisular progresivo.

Estos hallazgos respaldan el potencial de los miARN como biomarcadores y posibles blancos terapéuticos en pacientes con EP y AR, así como la importancia de un abordaje interdisciplinario que considere tanto la salud bucal como la sistémica. Asimismo, resaltan la necesidad de continuar investigando los mecanismos moleculares que vinculan ambas enfermedades, con el fin de desarrollar estrategias diagnósticas y terapéuticas más precisas y personalizadas.

## 8. CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio permiten concluir que los pacientes con artritis reumatoide y periodontitis presentaron una mayor expresión de miARN proinflamatorios, factores de virulencia bacterianos y citocinas específicas en comparación con los pacientes con periodontitis sin artritis reumatoide y con los individuos sanos. Estos hallazgos confirman la hipótesis planteada, evidenciando un gradiente de expresión molecular donde la mayor alteración se observa en la coexistencia de ambas patologías, seguida por la enfermedad periodontal aislada y, finalmente, por los sujetos sanos.

Desde el punto de vista periodontal, la evaluación clínica permitió identificar mayores parámetros de profundidad de bolsa, pérdida de inserción clínica e índice de placa en los grupos con enfermedad periodontal, particularmente en aquellos con artritis reumatoide concomitante, lo que sugiere una interacción bidireccional entre ambas enfermedades que potencia el daño tisular.

En el plano molecular, se observó una desregulación significativa en la expresión de miARN proinflamatorios y antiinflamatorios en las biopsias de tejido gingival de los pacientes con AR y periodontitis, lo que indica que la coexistencia de ambas condiciones favorece un microambiente inflamatorio persistente. La alteración del equilibrio entre miARN reguladores contribuye a la amplificación de la respuesta inmunitaria y al mantenimiento de la inflamación crónica.

Desde la perspectiva microbiológica, la mayor expresión de factores de virulencia bacterianos en el grupo con AR y EP respalda el papel de la disbiosis oral como elemento modulador de la respuesta inmuno inflamatoria sistémica. La presencia incrementada de patógenos periodontales sugiere que la microbiota oral puede actuar como un estímulo constante que perpetúa la activación inmunológica en individuos susceptibles.

En el ámbito inmunológico, el aumento en la expresión de citocinas proinflamatorias específicas confirma que la inflamación periodontal no se limita al entorno local, sino que puede contribuir a un estado inflamatorio sistémico exacerbado en pacientes con AR. La

interacción entre mediadores inflamatorios, miARN y factores bacterianos evidencia un eje molecular común que conecta ambas enfermedades. Con estos resultados, se pudo comprobar la hipótesis de investigación.

En conjunto, los resultados demuestran que la coexistencia de la enfermedad periodontal y la artritis reumatoide genera una amplificación sinérgica de mecanismos inflamatorios, moleculares y microbiológicos, lo que refuerza la necesidad de un abordaje interdisciplinario que considere la salud periodontal como parte integral del manejo de enfermedades autoinmunes sistémicas. Asimismo, estos hallazgos respaldan el potencial de los miARN y de los marcadores inflamatorios como herramientas diagnósticas y posibles blancos terapéuticos en pacientes con ambas condiciones.

## **RECOMENDACIONES**

1. Continuar la línea de investigación sobre la expresión de miARN proinflamatorios y antiinflamatorios en pacientes con AR y EP, incorporando el análisis de otros fluidos biológicos como el líquido crevicular gingival y el líquido sinovial, con el fin de comprender de manera más integral la interacción local y sistémica de los mecanismos inflamatorios.
2. Profundizar en la caracterización de la respuesta inmunitaria del huésped, identificando genes, vías de señalización y microARN clave que puedan ser modulados terapéuticamente, lo que permitiría desarrollar estrategias farmacológicas complementarias al tratamiento mecánico periodontal en pacientes con EP y AR.
3. Promover un abordaje interdisciplinario entre periodoncistas y reumatólogos, orientado a integrar el manejo periodontal y sistémico, considerando que el tratamiento coordinado podría contribuir a la reducción simultánea de la inflamación oral y sistémica, mejorando el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

## 9. ANEXOS

### 9.1 ANEXO 1

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
FACULTAD DE ODONTOLGÍA  
POSGRADO DE PERIODONCIA E IMPLANTOLOGÍA ORAL

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Paciente: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  
Domicilio: \_\_\_\_\_

Ha sido informado, de todo acto odontológico de diagnóstico o 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 mordese la lengua, labios y carrillos por comer alimentos al no esperar desaparición del 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\_\_

## 9.2 ANEXO 2

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
POSGRADO DE PERIODONCIA**

ALERTA MÉDICA

LA SIGUIENTE INFORMACION ES INDISPENSABLE PARA HACER UN  
DIAGNÓSTICO 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 mí: \_\_\_\_\_

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

Firma



Tiene usted alguna enfermedad, condición o problema que no este en esta lista y que crea usted que debiéramos conocer.

Por favor escribalo:

---

---

---

Hasta donde yo conozco todas las preguntas anteriores las he contestado con la verdad y son ciertas. Si hay algún cambio me hago responsable de informar al Doctor.

\_\_\_\_\_  
Nombre

\_\_\_\_\_  
Firma

Fecha: \_\_\_\_\_

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



## EVALUACIÓN RADIOGRÁFICA

HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS																	

Reabsorción Horizontal	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8

Reabsorción Vertical	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8

Ensanchamiento Ligamento	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8

### DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

Factores etiológicos
Primarios
Secundarios

Diagnóstico

Tipo de caso:	I	II	III	IV
---------------	---	----	-----	----

### PRONÓSTICO

B: Bueno																
R: Regular																
P: Pobre	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
MA: Malo Ahora	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
MF: Malo Futuro																
?: Dudoso																

### PRONÓSTICO GENERAL

9.4 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 = _____ %									
Número 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 = _____ %									
Número 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 = _____ %									
Número 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. LITERATURA CITADA

- Alivernini, S., Firestein, G. S., & McInnes, I. B. (2022). The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*, 55(12), 2255-2270. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.11.009>
- Al-Qahtani, A. A., Alhamlan, F. S., & Al-Qahtani, A. A. (2024). Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Interleukins in Infectious Diseases: A Comprehensive Review. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 9(1), 13. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed9010013>
- Arnson, Y., Shoefeld, Y., & Amital, H. (2010). Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, 34(3), J258-J265. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.12.003>
- Arweiler, N. B., & Netuschil, L. (2016). The Oral Microbiota. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 902, 45-60. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4_4)
- Ashina, K., Tsubosaka, Y., Nakamura, T., Omori, K., Kobayashi, K., Hori, M., Ozaki, H., & Murata, T. (2015). Histamine Induces Vascular Hyperpermeability by Increasing Blood Flow and Endothelial Barrier Disruption In Vivo. *PLOS ONE*, 10(7), e0132367. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132367>
- Balta, M. G., Papathanasiou, E., Blix, I. J., & Van Dyke, T. E. (2021). Host Modulation and Treatment of Periodontal Disease. *Journal of Dental Research*, 100(8), 798-809. <https://doi.org/10.1177/0022034521995157>
- Becerra-Ruiz, J. S., Guerrero-Velázquez, C., Martínez-Esquivias, F., Martínez-Pérez, L. A., & Guzmán-Flores, J. M. (2022). Innate and adaptive immunity of periodontal disease. From etiology to alveolar bone loss. *Oral Diseases*, 28(6), 1441-1447. <https://doi.org/10.1111/odi.13884>
- Buragaite-Staponkiene, B., Rovas, A., Puriene, A., Snipaitiene, K., Punceviciene, E., Rimkevicius, A., Butrimiene, I., & Jarmalaite, S. (2023). Gingival Tissue MiRNA Expression Profiling and an Analysis of Periodontitis-Specific Circulating MiRNAs. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(15), 11983. <https://doi.org/10.3390/ijms241511983>
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M., & Tonetti, M. S. (2018). A new classification

scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S1-S8. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>

Cheng, Z., Meade, J., Mankia, K., Emery, P., & Devine, D. A. (2017). Periodontal disease and periodontal bacteria as triggers for rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology, Individuals at risk of rheumatoid arthritis—the evolving story*, 31(1), 19-30. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.08.001>

Chi, A. C., Neville, B. W., Krayner, J. W., & Gonsalves, W. C. (2010). *Oral Manifestations of Systemic Disease*. 82(11), 8.

Churov, A. V., Oleinik, E. K., & Knip, M. (2015). MicroRNAs in rheumatoid arthritis: Altered expression and diagnostic potential. *Autoimmunity Reviews*, 14(11), 1029-1037. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.07.005>

Cross, A. S. (2008). What is a virulence factor? *Critical Care*, 12(6), 196. <https://doi.org/10.1186/cc7127>

Cuevas-González, M. V., Suaste-Olmos, F., García-Calderón, A. G., Tovar-Carrillo, K. L., Espinosa-Cristóbal, L. F., Nava-Martínez, S. D., Cuevas-González, J. C., Zambrano-Galván, G., Saucedo-Acuña, R. A., & Donohue-Cornejo, A. (2021). Expression of MicroRNAs in Periodontal Disease: A Systematic Review. *BioMed Research International*, 2021, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2021/2069410>

Das, K., & Rao, L. V. M. (2022). The Role of microRNAs in Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 15479. <https://doi.org/10.3390/ijms232415479>

de Molon, R. S., Rossa Jr., C., Thurlings, R. M., Cirelli, J. A., & Koenders, M. I. (2019). Linkage of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence and Potential Biological Interactions. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4541. <https://doi.org/10.3390/ijms20184541>

De Pablo, P., Dietrich, T., & McAlindo, T. E. (2008). Association of Periodontal Disease and Tooth Loss with Rheumatoid Arthritis in the US Population. *The Journal of Rheumatology*, 35(1), pp 70-76.

De Pablo, P., Serban, S., Lopez-Oliva, I., Rooney, J., Hill, K., Raza, K., Filer, A., Chapple, I., & Dietrich, T. (2023). Outcomes of periodontal therapy in rheumatoid arthritis: The

OPERA feasibility randomized trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 50(3), 295-306. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13756>

Deane, K. D., & Holers, V. M. (2021). Rheumatoid Arthritis Pathogenesis, Prediction, and Prevention: An Emerging Paradigm Shift. *Arthritis & Rheumatology*, 73(2), 181-193. <https://doi.org/10.1002/art.41417>

Dinarello, C. A. (2009). Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual Review of Immunology*, 27, 519-550. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132612>

D’Orazio, A., Cirillo, A. L., Greco, G., Di Ruscio, E., Latorre, M., Pisani, F., Alunno, A., & Puxeddu, I. (2024). Pathogenesis of rheumatoid arthritis: One year in review 2024. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 42(9), 1707-1713. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/0307ed>

Evangelatos, G., Fragoulis, G. E., Koulouri, V., & Lambrou, G. I. (2019). MicroRNAs in rheumatoid arthritis: From pathogenesis to clinical impact. *Autoimmunity Reviews*, 18(11), 102391. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102391>

Fan, Z., Tang, P., Li, C., Yang, Q., Xu, Y., Su, C., & Li, L. (2023). Fusobacterium nucleatum and its associated systemic diseases: Epidemiologic studies and possible mechanisms. *Journal of Oral Microbiology*, 15(1), 2145729. <https://doi.org/10.1080/20002297.2022.2145729>

Frisell, T., Saevarsdottir, S., & Askling, J. (2016). Family history of rheumatoid arthritis: An old concept with new developments. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(6), 335-343. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.52>

Frisell, Thomas, Holmqvist, Marie, Källberg, Henrik, Klareskog, Lars, Alfredsson, Lars, & Askling, Johan. (2013). *Familial Risks and Heritability of Rheumatoid Arthritis: Role of Rheumatoid Factor/Anti-Citrullinated Protein Antibody Status, Number and Type of Affected Relatives, Sex, and Age*. 65(11), pp 2773-2782. <https://doi.org/10.1002/art.38097>

Fuggle, N. R., Smith, T. O., Kaul, A., & Sofat, N. (2016). Hand to Mouth: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *Frontiers in Immunology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00080>

- Gaál, Z. (2024). Role of microRNAs in Immune Regulation with Translational and Clinical Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3). <https://doi.org/10.3390/ijms25031942>
- González-Febles, J., & Sanz, M. (2021). Periodontitis and rheumatoid arthritis: What have we learned about their connection and their treatment? *Periodontology 2000*, 87(1), 181-203. <https://doi.org/10.1111/prd.12385>
- Griffiths-Jones, S. (2006). miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Research*, 34(90001), D140-D144. <https://doi.org/10.1093/nar/gkj112>
- Grumbach, S., & Tahi, F. (1993). Compression of DNA sequences. [*Proceedings*] DCC '93: *Data Compression Conference*, 340-350. <https://doi.org/10.1109/DCC.1993.253115>
- Hajishengallis, G. (2022). Interconnection of periodontal disease and comorbidities: Evidence, mechanisms, and implications. *Periodontology 2000*, 89(1), 9-18. <https://doi.org/10.1111/prd.12430>
- Hajishengallis, G., & Chavakis, T. (2021). Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nature Reviews Immunology*, 21(7), 426-440. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>
- Han, Y. W., Houcken, W., Loos, B. G., Schenkein, H. A., & Tezal, M. (2014). Periodontal disease, atherosclerosis, adverse pregnancy outcomes, and head-and-neck cancer. *Advances in Dental Research*, 26(1), 47-55. <https://doi.org/10.1177/0022034514528334>
- Henderson, B., & Martin, A. (2013). Bacterial moonlighting proteins and bacterial virulence. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 358, 155-213. [https://doi.org/10.1007/82\\_2011\\_188](https://doi.org/10.1007/82_2011_188)
- Holmstrup, P., Plemons, J., & Meyle, J. (2018). Non-plaque-induced gingival diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S28-S43. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12938>
- How, K. Y., Song, K. P., & Chan, K. G. (2016). Porphyromonas gingivalis: An Overview of Periodontopathic Pathogen below the Gum Line. *Frontiers in Microbiology*, 7, 53. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00053>
- Jepsen, S., Caton, J. G., Albandar, J. M., Bissada, N. F., Bouchard, P., Cortellini, P., Demirel, K., de Sanctis, M., Ercoli, C., Fan, J., Geurs, N. C., Hughes, F. J., Jin, L., Kantarci, A., Lalla, E., Madianos, P. N., Matthews, D., McGuire, M. K., Mills, M. P., ...

- Yamazaki, K. (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions: Classification and case definitions for periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, *45*, S219-S229. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12951>
- Jiang, X., Frisell, T., Askling, J., Karlson, E. W., Klareskog, L., Alfredsson, L., & Källberg, H. (2015). To What Extent Is the Familial Risk of Rheumatoid Arthritis Explained by Established Rheumatoid Arthritis Risk Factors? *Arthritis & Rheumatology*, *67*(2), 352-362. <https://doi.org/10.1002/art.38927>
- Johannsen, A., Susin, C., & Gustafsson, A. (2014). Smoking and inflammation: Evidence for a synergistic role in chronic disease: Smoking and inflammation. *Periodontology 2000*, *64*(1), 111-126. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00456.x>
- Joseph, R., Rajappan, S., Nath, S. G., & Paul, B. J. (2013). Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: A hospital-based case-control study. *Rheumatology International*, *33*(1), 103-109. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2284-1>
- 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. <https://doi.org/10.1111/1574-6968.12602>
- Kapila, Y. L. (2021). Oral health's inextricable connection to systemic health: Special populations bring to bear multimodal relationships and factors connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions. *Periodontology 2000*, *87*(1), 11-16. <https://doi.org/10.1111/prd.12398>
- Klareskog, L., Gregersen, P. K., & Huizinga, T. W. J. (2010). Prevention of autoimmune rheumatic disease: State of the art and future perspectives. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *69*(12), 2062-2066. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.142109>
- Klareskog Lars, Stolt Patrik, Lundberg Karin, & Källberg Henrik. (2006). A New Model for an Etiology of Rheumatoid Arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*, *54*(1), pp 38-46. <https://doi.org/10.1002/art.21575>
- Konig, M. F., Abusleme, L., Reinholdt, J., Palmer, R. J., Teles, R. P., Sampson, K., Rosen, A., Nigrovic, P. A., Sokolove, J., Giles, J. T., Moutsopoulos, N. M., & Andrade, F. (2016).

- Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Science translational medicine*, 8(369), 369ra176. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaj1921>
- Kotlarek, M., Kubiak, A., Jażdżewski, K., & Wójcicka, A. (2018). MicroRNA Analysis Using the Quantitative Real-Time PCR Reaction. En U. A. V. Ørom (Ed.), *miRNA Biogenesis* (Vol. 1823, pp. 69-85). Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8624-8\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8624-8_7)
- Lang, N. P., & Bartold, P. M. (2018). Periodontal health. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S9-S16. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12936>
- Li, R., Tian, C., Postlethwaite, A., Jiao, Y., Garcia-Godoy, F., Pattanaik, D., Wei, D., Gu, W., & Li, J. (2017). Rheumatoid arthritis and periodontal disease: What are the similarities and differences? *International Journal of Rheumatic Diseases*, 20(12), 1887-1901. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13240>
- Lu, T. X., & Rothenberg, M. E. (2018). MicroRNA. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(4), 1202-1207. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.034>
- Luan, X., Zhou, X., Naqvi, A., Francis, M., Foyle, D., Nares, S., & Diekwisch, T. G. H. (2018). MicroRNAs and immunity in periodontal health and disease. *International Journal of Oral Science*, 10(3), 24. <https://doi.org/10.1038/s41368-018-0025-y>
- Luan, X., Zhou, X., Trombetta-eSilva, J., Francis, M., Gaharwar, A. K., Atsawasuwan, P., & Diekwisch, T. G. H. (2017). MicroRNAs and Periodontal Homeostasis. *Journal of Dental Research*, 96(5), 491-500. <https://doi.org/10.1177/0022034516685711>
- Matulić, M., Gršković, P., Petrović, A., Begić, V., Harabajsa, S., & Korać, P. (2022). miRNA in Molecular Diagnostics. *Bioengineering*, 9(9), 459. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9090459>
- Mercado, F. B., Marshall, R. I., Klestov, A. C., & Bartold, P. M. (2001). Relationship Between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 72(6), 779-787. <https://doi.org/10.1902/jop.2001.72.6.779>
- Moore, K. W., Malefyt, R. de W., Coffman, R. L., & O'Garra, A. (2001). Interleukin-10 and the Interleukin-10 Receptor. *Annual Review of Immunology*, 19(Volume 19, 2001), 683-765. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.683>

- Murakami, M., & Hirano, T. (2012). The molecular mechanisms of chronic inflammation development. *Frontiers in Immunology*, 3, 323. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00323>
- Murakami, S., Mealey, B. L., Mariotti, A., & Chapple, I. L. C. (2018). Dental plaque-induced gingival conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S17-S27. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12937>
- Naqvi, R. A., Gupta, M., George, A., & Naqvi, A. R. (2022). MicroRNAs in shaping the resolution phase of inflammation. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 124, 48-62. <https://doi.org/10.1016/j.semcd.2021.03.019>
- Nath, S. G., & Raveendran, R. (2013). Microbial dysbiosis in periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(4), 543-545. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.118334>
- Ni, Y., Li, H., Zhang, Y., Zhang, H., Pan, Y., Ma, J., & Wang, L. (2014). Association of IL-6 G-174C polymorphism with bone mineral density. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 32(2), 167-173. <https://doi.org/10.1007/s00774-013-0477-2>
- NOH, M. K., JUNG, M., KIM, S. H., LEE, S. R., PARK, K. H., KIM, D. H., KIM, H. H., & PARK, Y. G. (2013). Assessment of IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels in the gingival tissue of patients with periodontitis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 6(3), 847-851. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1222>
- Nørskov-Lauritsen, N., Claesson, R., Jensen, A. B., Åberg, C. H., & Haubek, D. (2019). *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*: Clinical Significance of a Pathobiont Subjected to Ample Changes in Classification and Nomenclature. *Pathogens*, 8(4), 243. <https://doi.org/10.3390/pathogens8040243>
- O'Brien, J., Hayder, H., Zayed, Y., & Peng, C. (2018). Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
- O'Leary, T. J., Drake, R. B., & Naylor, J. E. (1972). The Plaque Control Record. *Journal of Periodontology*, 43(1), 38-38. <https://doi.org/10.1902/jop.1972.43.1.38>
- Oliveira, J. A., De Oliveira Alves, R., Nascimento, I. M., Hidalgo, M. A. R., Scarel-Caminaga, R. M., & Cristina Pigossi, S. (2023). Pro- and anti-inflammatory cytokines and

osteoclastogenesis-related factors in peri-implant diseases: Systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 23(1), 420. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03072-1>

Oronsky, B., Caroen, S., & Reid, T. (2022). What Exactly Is Inflammation (and What Is It Not?). *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), 14905. <https://doi.org/10.3390/ijms232314905>

Pahwa, R., Goyal, A., & Jialal, I. (2025). Chronic Inflammation. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173/>

Panni, S., Lovering, R. C., Porras, P., & Orchard, S. (2020). Non-coding RNA regulatory networks. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*, 1863(6), 194417. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2019.194417>

Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., ... Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions: Classification and case definitions for periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S162-S170. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>

Paul, B., & Pariyapurath, R. (2018). Risk factor assessment of rheumatoid arthritis in North Kerala. *European Journal of Rheumatology*, 5(3), 184-190. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2018.17111>

Peng, X., Cheng, L., You, Y., Tang, C., Ren, B., Li, Y., Xu, X., & Zhou, X. (2022). Oral microbiota in human systematic diseases. *International Journal of Oral Science*, 14, 14. <https://doi.org/10.1038/s41368-022-00163-7>

Petrovská, N., Prajzlerová, K., Vencovský, J., Šenolt, L., & Filková, M. (2021). The pre-clinical phase of rheumatoid arthritis: From risk factors to prevention of arthritis. *Autoimmunity Reviews*, 20(5), 102797. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102797>

Pons-Fuster, A., Rodríguez Agudo, C., Galvez Muñoz, P., Saiz Cuenca, E., Pina Perez, F. M., & Lopez-Jornet, P. (2015). Clinical evaluation of periodontal disease in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *Quintessence International (Berlin, Germany: 1985)*, 46(9), 817-822. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a34456>

Prashar, T., De La Selle, F., & Hudak, K. A. (2023). Abasic RNA: Its formation and potential role in cellular stress response. *RNA Biology*, 20(1), 348-358. <https://doi.org/10.1080/15476286.2023.2223466>

Raychaudhuri, S., Sandor, C., Stahl, E. A., Freudenberg, J., Lee, H.-S., Jia, X., Alfredsson, L., Padyukov, L., Klareskog, L., Worthington, J., Siminovitch, K. A., Bae, S.-C., Plenge, R. M., Gregersen, P. K., & de Bakker, P. I. W. (2012). Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nature genetics*, 44(3), 291-296. <https://doi.org/10.1038/ng.1076>

Routsias, J. G., Goules, J. D., Goules, A., Charalampakis, G., & Pikazis, D. (2011). Autopathogenic correlation of periodontitis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 50(7), 1189-1193. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker090>

Rovas, A., Puriene, A., Snipaitiene, K., Punceviciene, E., Buragaite-Staponkiene, B., Matuleviciute, R., Butrimiene, I., & Jarmalaite, S. (2022). Gingival crevicular fluid microRNA associations with periodontitis. *Journal of Oral Science*, 64(1), 11-16. <https://doi.org/10.2334/josnusd.21-0282>

Sabarinathan, R., Anthon, C., Gorodkin, J., & Seemann, S. E. (2018). Multiple Sequence Alignments Enhance Boundary Definition of RNA Structures. *Genes*, 9(12), 604. <https://doi.org/10.3390/genes9120604>

Saccucci, M., Di Carlo, G., Bossù, M., Giovarruscio, F., Salucci, A., & Polimeni, A. (2018). Autoimmune Diseases and Their Manifestations on Oral Cavity: Diagnosis and Clinical Management. *Journal of Immunology Research*, 2018, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2018/6061825>

Sanz, M., Beighton, D., Curtis, M. A., Cury, J. A., Dige, I., Dommisch, H., Ellwood, R., Giacaman, R. A., Herrera, D., Herzberg, M. C., Könönen, E., Marsh, P. D., Meyle, J., Mira, A., Molina, A., Mombelli, A., Quirynen, M., Reynolds, E. C., Shapira, L., & Zaura, E. (2017). Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(S18), S5-S11. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12682>

Scherer, H. U., Häupl, T., & Burmester, G. R. (2020). The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*, 110, 102400. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102400>

- Schmickler, J., Rupprecht, A., Patschan, S., Patschan, D., Müller, G. A., Haak, R., Mausberg, R. F., Schmalz, G., Kottmann, T., & Ziebolz, D. (2017). Cross-Sectional Evaluation of Periodontal Status and Microbiologic and Rheumatoid Parameters in a Large Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis. *Journal of Periodontology*, *88*(4), 368-379. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160355>
- Sparks, J. A., Chang, S.-C., Deane, K. D., Gan, R. W., Demoruelle, M. K., Feser, M. L., Moss, L., Buckner, J. H., Keating, R. M., Costenbader, K. H., Gregersen, P. K., Weisman, M. H., Mikuls, T. R., O'Dell, J. R., Holers, V. M., Norris, J. M., & Karlson, E. W. (2016). Associations of smoking and age with inflammatory joint signs among first-degree relatives without rheumatoid arthritis: Results from the Studies of the Etiology of RA. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, *68*(8), 1828-1838. <https://doi.org/10.1002/art.39630>
- Sun, L., Wang, X., Saredy, J., Yuan, Z., Yang, X., & Wang, H. (2020). Innate-adaptive immunity interplay and redox regulation in immune response. *Redox Biology*, *37*, 101759. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101759>
- Tahamtan, A., Teymoori-Rad, M., Nakstad, B., & Salimi, V. (2018). Anti-Inflammatory MicroRNAs and Their Potential for Inflammatory Diseases Treatment. *Frontiers in Immunology*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01377>
- Takeuchi, O., & Akira, S. (2010). Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell*, *140*(6), 805-820. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022>
- Teles, F. R., Teles, R. P., Uzel, N. G., Song, X. Q., Torresyap, G., Socransky, S. S., & HAFFAJEE, A. D. (2012). Early microbial succession in re-developing dental biofilms in periodontal health and disease. *Journal of Periodontal Research*, *47*(1), 95-104. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01409.x>
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Clinical Periodontology*, *45*, S149-S161. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12945>
- Tu, H., & Li, Y.-L. (2023). Inflammation balance in skeletal muscle damage and repair. *Frontiers in Immunology*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1133355>

- van Delft, M. A. M., & Huizinga, T. W. J. (2020). An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*, *110*, 102392. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102392>
- Vergara Serpa, O. V., Cortina Gutiérrez, A., Serna Otero, D. A., Zuluaga Salazar, J. F., & Reyes Jaraba, C. A. (2020). Porphyromonas gingivalis ligada a enfermedad periodontal y su relación con la artritis reumatoide: Identificación de nuevos mecanismos biomoleculares. *Acta Odontológica Colombiana*, *10(2)*, 13-38. <https://doi.org/10.15446/aoc.v10n2.85185>
- Wan Jiun, T., Taib, H., Majdiah Wan Mohamad, W., Mohamad, S., & Syamimee Wan Ghazali, W. (2023). Periodontal health status, Porphyromonas gingivalis and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies among rheumatoid arthritis patients. *International Immunopharmacology*, *124(Pt B)*, 110940. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110940>
- Wang, T., & He, C. (2020). TNF- $\alpha$  and IL-6: The Link between Immune and Bone System. *Current Drug Targets*, *21(3)*, 213-227. <https://doi.org/10.2174/1389450120666190821161259>
- Wasniewska, M. G., & Bossowski, A. (2021). Special Issue: Autoimmune Disease Genetics. *Genes*, *12(12)*, 1937. <https://doi.org/10.3390/genes12121937>
- Zhou, M., & Graves, D. T. (2022). Impact of the host response and osteoblast lineage cells on periodontal disease. *Frontiers in Immunology*, *13*, 998244. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.998244>

## 11. RESUMEN BIBLOGRÁFICO

Samuel De Hoyos Ortiz

Candidato para el Grado de:

MAESTRÍA EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS EN EL ÁREA DE PERIODONCIA  
CON IMPLANTOLOGÍA ORAL

**Tesis:** Expresión de miARN, factores de virulencia bacterianos y citocinas específicas en pacientes con artritis reumatoide y enfermedad periodontal previo a la terapia periodontal no quirúrgica.

**Campo de Estudio:** Ciencias de la salud.

**Datos personales:** Nacido en Monterrey, Nuevo León, México, el 27 de mayo de 1998.

**Educación:** Egresado de la Licenciatura de Cirujano Dentista de la Universidad Autónoma de Nuevo León.