

Papel de la enfermedad periodontal en el desarrollo de entidades inflamatorias de etiología autoinmune: implicaciones clínicas y desafíos terapéuticos

Role of periodontal disease in the development of autoimmune inflammatory entities clinical: implications and therapeutic challenges

Wilson Bautista Molano¹, Sonia R. Unriza Puin², Juan Carlos Munevar², Gloria Lafaurie², Rafael Raúl Valle Oñate¹, María Consuelo Romero Sánchez²

RESUMEN

Palabras clave:

infección focal, dental, periodontitis crónica, inflamación, artritis reumatoide.

Recibido:
15 de febrero de 2012.

Aceptado:
30 de mayo de 2012.

Durante la última década el área de conocimiento relacionada con la patogénesis de infecciones odontogénicas y su posible asociación con enfermedades sistémicas ha sido de gran interés. Patógenos periodontales que ingresan al torrente sanguíneo se encuentran implicados en efectos patológicos sistémicos y esto ha llevado al desarrollo de la Teoría de Infección Focal, que se basa en la correlación fisiopatológica entre periodontitis crónica y ciertas enfermedades autoinmunes.

La artritis reumatoide, como enfermedad inflamatoria, se caracteriza por sinovitis persistente, destrucción del cartílago y del hueso. Su etiología es incierta, pero ciertos microorganismos pueden jugar un papel importante en la pérdida de autotolerancia y desarrollo de autoinmunidad. *P. gingivalis* puede estar comprometida en la amplificación de la respuesta inmune en individuos susceptibles genéticamente. Surge, entonces, el concepto de medicina periodontal como una disciplina que integra dichas asociaciones.

SUMMARY

Key words:

focal infection, dental, periodontitis, inflammation, arthritis rheumatoid.

During the last decade the knowledge related to the pathogenesis of odontogenic infections and their possible association with systemic diseases has been of great interest. Periodontal pathogens that enter to bloodstream are involved in systemic pathological effects. The Focal Infection Theory is based on the pathophysiology correlation between chronic periodontitis and the development of certain autoimmune diseases.

Rheumatoid arthritis as inflammatory disease is characterized by persistent synovitis and destruction of cartilage and bone. The etiology is uncertain, but some microorganisms may play important role in the lack of self-tolerance and the consequent development of autoimmunity. *P. gingivalis* may be involved in amplifying the immune response and induction of the disease in individuals with genetic susceptibility. Therefore, the concept of periodontal medicine as a discipline to integrate these associations has emerged.

Introducción y antecedentes históricos

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés al momento de la redacción del manuscrito.

Ha tomado cerca de 300 años el desarrollo del concepto de infección e inflamación de la cavidad oral como factor de riesgo para patologías sistémicas. De acuerdo con O'Reilly & Claffey, una revisión publicada en el año 2000, en

1. Grupo Espondiloartropatías. Servicio de Reumatología e Inmunología. Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.
2. Unidad de Investigación Básica Oral. Universidad del Bosque. Bogotá, Colombia.

Correspondencia:
Wilson Bautista Molano: wbatu@hotmail.com

1674 Leeuwenhoek describe el hallazgo de microorganismos con un microscopio rudimentario analizando muestras de raspado dental. Posteriormente, Robert Koch, en 1876, postula la teoría del germen y enfermedad, que sugiere que las bacterias pueden causar enfermedad; finalmente, Edward Jenner, Joseph Lister y Louis Pasteur complementan dicha teoría¹.

Sin embargo, no es sino hasta 1879 que Willoughby D. Miller (1853-1907), graduado del Colegio Dental de la Universidad de Pensilvania, toma los postulados de Koch y estudia la microflora de la cavidad oral, varios trabajos fueron publicados en la época. Uno de ellos titulado “The human mouth as a focus of infection” proponía el papel de microorganismos orales y sus productos en el desarrollo de varias enfermedades en órganos distantes de la cavidad oral, incluyendo abscesos cerebrales, enfermedades pulmonares, gastrointestinales e infecciosas². De forma simultánea, en Londres, William Hunter luego de conocer el trabajo de Miller, utiliza el concepto de sepsis oral como causa de enfermedad sistémica³. Publica su trabajo “Papel de la Sepsis y Antisepsis en Medicina” en 1911 en Lancet, e inicia la era de la teoría de la infección focal⁴.

A partir de ese momento, se acentúa en la práctica clínica la remoción de piezas dentales como forma de prevención y, posteriormente, como manejo de diversas enfermedades sistémicas. En 1922 era rutinaria la realización de amigdalectomías y exodoncias, puesto que estos tejidos se consideraban una fuente importante de infección y, por lo tanto, de alteración del estado de salud, a tal punto que clínicos de la época manejaban a los pacientes con diagnóstico de artritis inflamatorias con extracciones dentales⁵.

En 1938, Cecil y Angevine publican un estudio en el cual incluyeron 200 pacientes con artritis a quienes se les removieron todas las piezas dentales. Los autores describen que ninguno de los pacientes presentó mejoría clínica e inclusive tres pacientes presentaron deterioro de los síntomas articulares. Un editorial en Dental Cosmos, de ese mismo año, sugería que el concepto de infección de la cavidad oral como etiología de enfermedad era irracional⁶.

Adicionalmente, en 1952, un editorial de *American Medical Association* mencionaba que la remoción del foco de infección no necesariamente trataba o prevenía enfermedades. Por tanto, con los hallazgos disponibles hasta el momento, surgía la necesidad de

ofrecer un nuevo enfoque al concepto de infección de la cavidad oral y su relación con enfermedad⁷.

Desde la década de los cincuenta hasta finales de los ochenta hubo poco interés científico en el desarrollo del concepto de salud oral y salud sistémica. En 1989 Mattila y cols., reportan en el *British Medical Journal* que pacientes que ingresaban a los servicios de urgencias con eventos coronarios agudos presentaban un alto índice de enfermedades orales tales como gingivitis, periodontitis y problemas endodónticos^{8,9}. Estos resultados centran nuevamente la atención y el foco de investigación en esta área con el fin de establecer una nueva mirada dirigida a analizar la relación existente entre enfermedad oral y condiciones sistémicas¹⁰.

La presente revisión recoge la evidencia actual respecto al papel que tiene la enfermedad periodontal y periodontitis crónica en la iniciación de la vía patogénica de entidades articulares inflamatorias. Se realizó una búsqueda en Medline (Pubmed) utilizando los siguientes términos MESH: «*periodontal disease*», «*periodontitis*», «*arthritis*», «*rheumatoid arthritis*» y «*ankylosing spondylitis*», sin límite de años de búsqueda. Posteriormente, mediante búsqueda manual se ampliaron las fuentes dentro de las bibliografías de las referencias originales.

Fisiopatología de periodontitis crónica

En años recientes, el concepto de infección focal ha sido modificado y se basa en la correlación existente entre periodontitis crónica y enfermedades sistémicas. En este escenario, en 1996, en el *World Workshop in Periodontics* se introduce el término de medicina periodontal¹¹, y en julio de 1998, el Colegio Americano de Periodontología inicia esfuerzos educativos dirigidos a concientizar a la población acerca de la prevención de infecciones orales y su predisposición para el desarrollo de enfermedades sistémicas^{12,13}.

La enfermedad periodontal corresponde a un grupo de enfermedades bacterianas inflamatorias que afectan los tejidos de soporte del diente: encía, ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar. La periodontitis se caracteriza por una pérdida de inserción del ligamento periodontal al cemento que lleva a la formación de bolsas periodontales, resorción de hueso alveolar, recesión gingival, migración dental,

abscesos y, finalmente, pérdida del diente. La gingivitis es un evento reversible, es la inflamación del tejido gingival alrededor del diente el cual no causa pérdida del tejido de soporte cuando se trata con buena higiene oral y tiene un buen pronóstico; sin embargo, si ésta no es tratada puede progresar a periodontitis¹⁴.

La causa de estas condiciones inflamatorias es la placa dental. En 1 mm³ de placa dental que pesa aproximadamente 1 mg, se estima que se encuentran presentes más de 108 unidades formadoras de colonias -UFC- de bacterias y más de 400 especies de esos depósitos se han aislado. En condiciones normales, la microbiota oral y la respuesta inmunológica local se encuentran en equilibrio, lo cual permite el mantenimiento de la integridad periodontal. Sin embargo, modificaciones de las condiciones medioambientales, reducción de la proporción de bacterias benéficas con un incremento de bacterias periodontopatógenas de naturaleza anaerobia y deficiencias inmunológicas del huésped pueden alterar dicho equilibrio y generar patología¹⁵. Hasta la fecha se ha establecido asociación de enfermedad periodontal con los siguientes microorganismos: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Campylobacter rectus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Eubacterium timidum*, *Eubacterium nodatum*, *Fusobacterium nucleatum* y *Micromonas micros*¹⁶.

Infección periodontal y enfermedades sistémicas

Patógenos periodontales, junto con sus toxinas tales como enzimas citolíticas y lipopolisacáridos, tienen acceso al torrente sanguíneo a través del epitelio ulcerado o comprometido de la bolsa periodontal. En el tejido gingival inflamado se producen varios mediadores inflamatorios, tales como: factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 β , prostaglandina E2, interferón γ , y proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y el amiloide A sérico (AAS), entre otros, los cuales ingresan al torrente sanguíneo y contribuyen a la carga inflamatoria global.¹⁵

Varios estudios han demostrado que los microorganismos presentes en la bolsa periodontal ingresan continuamente al torrente sanguíneo por bacteremia debido al estado inflamatorio gingival. Por tanto, la exposición sistémica a este tipo de patógenos, sus

toxinas y mediadores inflamatorios pueden determinar consecuencias patológicas en diferentes órganos y sistemas. Estudios epidemiológicos han establecido asociación entre periodontitis crónica con enfermedad cardiovascular¹⁷, diabetes¹⁷, osteoporosis¹⁷, síndrome metabólico¹⁸, enfermedades neurodegenerativas¹⁹ y artritis reumatoide²⁰.

Periodontitis crónica como factor de riesgo en artritis reumatoide: asociación etiológica

La periodontitis crónica y la artritis reumatoide son desórdenes inflamatorios crónicos caracterizados por erosión, reabsorción ósea y producción de citocinas proinflamatorias. La prevalencia de la enfermedad periodontal en pacientes con artritis reumatoide es cercana a dos veces comparada con la población general. De Pablo y cols., analizando 4.461 individuos mayores de 60 años (103 con diagnóstico de artritis reumatoide), encontraron mayor frecuencia de edentulismo (OR: 2.27), y periodontitis (OR: 1.82) en el subgrupo de artritis reumatoide luego de ajustar según edad, sexo y tabaquismo²¹.

Mercado y cols., encontraron que la escala de severidad de periodontitis en pacientes con artritis reumatoide se correlacionaba con la velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva, conteo articular inflamado y con el índice utilizado para evaluar la limitación funcional en artritis reumatoide, HAQ (Health Assessment Questionnaire score)²². Así mismo, en cuanto a progresión radiológica, la destrucción articular del carpo en artritis reumatoide se asoció con resorción alveolar ($p < 0.001$). El autor concluye que existe evidencia con asociación significativa, la cual sugiere que los individuos con enfermedad periodontal moderada a severa se encuentran el alto riesgo de desarrollar artritis reumatoide o viceversa. De igual forma, propone que dicha asociación puede ser el reflejo de una disregulación común subyacente de la respuesta inflamatoria en dichos individuos^{22,23}.

La prevalencia reportada de periodontitis es altamente variable y en la población norteamericana es de alrededor del 4,2%²⁴. Estudios epidemiológicos, consistentemente, han evidenciado que la prevalencia de la enfermedad periodontal se incrementa (cerca de dos veces en promedio) en pacientes con artritis reu-

matoide²⁵. *P. gingivalis*, *T. denticola* y *T. forsythia* son algunas bacterias del grupo Gram negativas que hacen parte de la biopelícula bacteriana en el surco gingival y se han asociado con el desarrollo y progresión de la periodontitis²⁶. Niveles de anticuerpos dirigidos contra *P. gingivalis* se han correlacionado con títulos de anticuerpos antipeptidil citrulinado cíclico (anti CCP), especialmente del tipo IgM y IgG, lo cual ha postulado a esta bacteria periodontopática como un candidato medioambiental atractivo iniciador en el desarrollo de la artritis reumatoide²⁷.

Citrulinación de autopéptidos-neoantígenos

Dentro del paradigma etiológico de la artritis reumatoide, un agente medioambiental puede activar una reacción autoinmune en un individuo genéticamente predispuesto. El hallazgo de autoinmunidad dirigida específicamente contra la citrulina puede ser la clave para el entendimiento de las interacciones genes-medio ambiente y, por tanto, la causa de la enfermedad^{28,29}.

La citrulinación es la conversión enzimática de peptidil-arginina a peptidil-citrulina, una modificación postraducciona catalizada por una familia de enzimas peptidil-arginina deiminasa dependientes de calcio (PADs)³⁰. El papel de la autoinmunidad dirigido de manera específica contra la citrulina en artritis reumatoide ha llevado a la hipótesis propuesta por Rosenstein, en la cual *P. gingivalis*, bacteria con mayor asociación con la periodontitis, expresa una enzima con actividad de amino deiminasa (PAD) similar a la comprometida en la etiología de artritis reumatoide³¹. La asociación probablemente es causal, basada en la hipótesis en la cual la infección por *P. gingivalis* reduce la tolerancia a antígenos citrulinados y que un antígeno en particular - α -enolasa citrulinada- es central en la iniciación de la vía patogénica del desarrollo de la artritis reumatoide^{30,31}.

La arginina es un aminoácido hidrofílico con carga positiva frecuentemente encontrado en la superficie de proteínas, donde participa con interacciones iónicas con las cadenas laterales de aminoácidos y forma puentes de hidrógeno estables entre el péptido y las cadenas laterales de otros aminoácidos. Estas características lo constituyen en un aminoácido importante en la organización tridimensional de proteínas y en

la interacción con otras moléculas biológicas. Por tanto, modificaciones postraduccionales de la arginina pueden alterar la estructura proteica tridimensional y potencialmente exponer epítomos previamente ocultos al sistema inmune. La deiminación (citrulinación) de las cadenas laterales de arginina (peptidil-arginina) para formar peptidil-citrulina juega un papel normal en la fisiología de diferentes tejidos³².

Aunque la citrulinación fisiológica de sustratos específicos ocurre en una variedad de células y tejidos en individuos sanos, la citrulinación patológica parece ser un fenómeno general asociado con inflamación, en el cual la tolerancia a proteínas citrulinadas se pierde selectivamente en pacientes con artritis reumatoide.³⁰ A pesar de la ubicuidad de las proteínas citrulinadas, la respuesta de autoanticuerpos a proteínas citrulinadas es restringida a artritis reumatoide, posiblemente secundaria a pérdida de tolerancia³². La citrulinación aberrante se ha observado en diversas enfermedades que comprometen piel y sistema nervioso central, así como en otros procesos inflamatorios³³.

La *P. gingivalis* es una bacteria Gram negativa, anaerobia, no móvil, comúnmente presente, junto con otras bacterias, en la cavidad oral, formando parte de la biopelícula subgingival y en células epiteliales orales. La periodontitis no es siempre causada por *P. gingivalis*, de forma inversa, la infección por *P. gingivalis* no siempre resulta en periodontitis; sin embargo, hay mayor frecuencia de *P. gingivalis* en la placa subgingival de pacientes con periodontitis comparados con individuos sin esta entidad (OR: 10)^{34,35}. Este microorganismo tiene una gran variedad de factores de virulencia, dentro de los cuales están unas proteínas denominadas las gingipaínas que son cisteína proteasas extracelulares, implicadas en la adherencia, crecimiento, degradación e invasión tisular, además de la evasión de la respuesta del sistema inmune^{36,37}. En humanos se ha identificado una familia de cinco enzimas PADs codificadas por cinco genes localizados en el cromosoma 1. A diferencia de la PAD-4, la cual puede trasladarse al núcleo, las demás enzimas PAD se encuentran típicamente en el citoplasma de varios tipos celulares y muestran una distribución tisular característica³⁸.

Entre los organismos procarióticos, la actividad PAD ha sido identificada hasta la fecha solamente en *P. gingivalis*, por lo cual la actividad PAD puede ser más relevante para la iniciación del proceso autoinmu-

ne en un sitio distante de la articulación tal como lo es la encía. Así mismo, las PAD-2 y PAD-4 humanas son importantes en la generación de autoantígenos que perpetúan el proceso autoinmune en artritis reumatoide, una vez la tolerancia se ha perdido³⁹.

P. gingivalis contiene un número de proteínas endógenas citrulinadas que no están presentes en otros patógenos orales comunes. Se ha documentado la citrulinación de fibrinógeno y α -enolasa humana por *P. gingivalis*, dependiente no sólo de PAD sino también del subgrupo gingipaínas-argininas, las cuales proteolíticamente actúan sobre los residuos de arginina de las proteínas, generando péptidos cortos con residuos de arginina en el extremo carboxilo, que son subsecuentemente citrulinados por las enzimas PAD⁴⁰. Sin embargo, no existe evidencia directa del papel de *P. gingivalis* en el desarrollo de la artritis reumatoide. Es necesario el desarrollo de futuros trabajos que establezcan una relación más clara entre la artritis reumatoide y la periodontitis, que traten de dilucidar los mecanismos moleculares entre *P. gingivalis* y el proceso de citrulinación, con el fin de determinar si la antigua hipótesis propuesta —en la cual la artritis reumatoide es desencadenada por infección— es verdadera, al menos en un subgrupo de pacientes.

Citrulinación y relación con espondiloartritis

Las proteínas citrulinadas son consideradas como neoantígenos, debido a que no participan en la selección tímica de las células T. Se ha demostrado que el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) clase II restringido a las células T es capaz de distinguir entre péptidos citrulinados y péptidos no modificados presentados por células presentadoras de antígeno^{41,42}. En desórdenes autoinmunes, en los cuales las lesiones inflamatorias son comunes, la citrulinación de proteínas es aparentemente un fenómeno generalizado, independiente de la asociación de genes del MHC con enfermedades específicas⁴³.

De igual manera, se han encontrado péptidos citrulinados en tejido sinovial de pacientes con artritis reactiva, patología asociada con el alelo HLA*B27, frecuente en nuestra población, la cual forma parte de los diferentes subtipos de espondiloartritis^{44,45}. En este grupo de enfermedades hay mayor probabilidad

de presentación por el MHC de fragmentos derivados de polipéptidos citrulinados. Teniendo en cuenta lo anterior, estos péptidos modificados generan estructuras conformacionalmente alteradas presentadas en el contexto del MHC por ciertos subtipos de HLA*B27, a través de mecanismos aún no muy claros de unión al péptido⁴⁶.

Por tanto, diferentes subtipos de moléculas del MHC son capaces de unirse a péptidos citrulinados específicos, sin embargo, presentan el péptido a la célula T en conformaciones distintas. Basados en estudios de datos estructurales por cristalografía, los péptidos no modificados sufren un proceso de unión a ciertos subtipos de HLA*B27 de forma opuesta. De este modo, se puede concluir, en primer lugar, que los péptidos citrulinados pueden influenciar la respuesta inmune de forma poco predecible en pacientes con artritis reactiva y, posiblemente, en espondilitis anquilosante. En segundo lugar, aproximaciones proteómicas comparativas de pacientes con espondiloartritis son necesarias para determinar enfoques terapéuticos novedosos desde el punto de vista molecular⁴⁷.

Implicaciones clínicas

Es necesario que la comunidad médica se concientice de los efectos potenciales negativos de infecciones periodontales en condiciones sistémicas, las cuales deben ser diagnosticadas y tratadas a través del mantenimiento de medidas de cuidado e higiene orales. Esto implica un manejo multidisciplinario entre el clínico y el especialista en periodoncia con el fin de obtener una aproximación integral en la práctica clínica que beneficie al paciente¹⁵.

La PAD-4 ha sido ampliamente estudiada como blanco terapéutico potencial en artritis reumatoide. La inhibición selectiva de la PAD podría reducir los niveles de proteínas citrulinadas y, en consecuencia, suprimir la respuesta inmune humoral dirigida a antígenos citrulinados en artritis reumatoide. Debido a que la PAD-4 tiene funciones fisiológicas y se traslada al núcleo, los posibles inhibidores deben ser selectivos para compartimentos extracelulares u otros isotipos PAD, con el fin de evitar efectos no deseados en la transcripción génica, sin embargo, no se conoce si la localización intra o extracelular es importante en la fisiopatología de artritis reumatoide³².

Paclitaxel es un agente quimioterapéutico derivado de la corteza del árbol del pacífico (*Taxus brevifolia*), el cual inhibe la angiogénesis, interfiriendo con la función microtubular, mitosis, migración, quimiotaxis y transporte intracelular. En el rango milimolar inhibe a la PAD y se ha demostrado que previene la inducción de artritis provocada por colágeno^{48,49}. Actualmente está en curso un estudio fase II, multicéntrico, de paclitaxel en pacientes con artritis reumatoide cuyos resultados están pendientes y ya existen resultados publicados de estudios fase I⁵⁰.

Otros inhibidores de la PAD: F-amidina, L-ornitina y Cl-amidina, siendo este último el más potente. Los resultados muestran adecuada biodisponibilidad y el bloqueo enzimático dependiente de calcio, lo cual reviste importancia debido a que inhiben a la PAD-4 sólo en el estado activado en sitios de inflamación, tales como el sinovio, limitando notablemente la toxicidad.⁵⁰ Cl-amidina inhibe la actividad clínica de la enfermedad en porcentajes que oscilan entre 55%, 53% y 42% según las dosis decrecientes en modelos de artritis inducida por colágeno, lo cual representa una terapéutica novedosa dirigida hacia la citrulinación^{51,52}.

Knuckley y cols., utilizaron derivados de tetraciclina (minociclina, doxiciclina, tetraciclina y clortetraciclina) por su potencial de inhibir la actividad de PAD-4 en la región distal del sitio activo. La estreptomycin también inhibe la PAD-4 a través de sus grupos guanidina en el sitio activo de la enzima con gran potencia y selectividad⁵³.

En cuanto a la inhibición de la actividad PAD de *P. gingivalis*, es un blanco atractivo debido a su localización en la superficie celular bacteriana. Se están desarrollando blancos terapéuticos dirigidos a residuos de arginina en el extremo carboxilo terminal independiente de calcio, con alta selectividad y poca o nula reactividad cruzada con enzimas del huésped. Futuros trabajos se encuentran encaminados a identificar la naturaleza *in vivo* de la PAD y sus características enzimáticas con el fin de diseñar estrategias para modular su actividad biológica⁵⁴.

Conclusiones

La enfermedad periodontal corresponde a un grupo de enfermedades bacterianas inflamatorias de los tejidos de soporte del diente. La exposición sistémica a bacterias periodontopáticas, sus toxinas y mediadores inflamatorios pueden determinar consecuencias patológicas en diferentes órganos y sistemas.

La periodontitis crónica y la artritis reumatoide son desórdenes inflamatorios crónicos caracterizados por erosión ósea y producción de citocinas proinflamatorias. Pacientes con artritis reumatoide tienen una más alta frecuencia de enfermedad periodontal avanzada comparados con la población general, y un gran número de estudios han mostrado la asociación entre las dos enfermedades.

P. gingivalis, el agente causal más asociado a la periodontitis, se ha postulado como probable agente etiológico en artritis reumatoide. La asociación, probablemente, se basa en la hipótesis de que la infección por *P. gingivalis* reduce la tolerancia a antígenos citrulinados los cuales tienen un papel importante en la iniciación de la vía patogénica del desarrollo inflamatorio de la artritis reumatoide.

Es necesario concientizar, tanto a la comunidad médica como odontológica, de los efectos potenciales negativos de las infecciones periodontales en condiciones sistémicas, las cuales deben ser diagnosticadas y tratadas a través de medidas de higiene oral. Debe hacerse énfasis en la importancia del estado periodontal en el curso, desarrollo y actividad clínica de los pacientes con artritis reumatoide y espondiloartritis. Esta área de potencial desarrollo y estudio, de la relación entre infección y el desarrollo de enfermedad autoinmune, se está convirtiendo en el pilar de varias investigaciones por grupos de impacto internacional, tanto en periodoncia como en reumatología.

Actualmente, la inhibición de la PAD de *P. gingivalis* es un blanco terapéutico de gran interés debido a su localización en la superficie celular bacteriana. Se espera a futuro identificar la naturaleza *in vivo* de la PAD y sus características enzimáticas con el fin de diseñar estrategias para modular su actividad biológica.

Referencias

1. O'Reilly PG, Claffey NM. A history of oral sepsis as a cause of disease. *Periodontol* 2000; 23(1):13-8.
2. Miller WD. The human mouth as a focus of infection. *Dental Cosmos. J Am Dent Assoc* 1891; 33:689-13.
3. Hunter W. Oral sepsis as a cause of disease. *Br Med J* 1900; 2(2065):215-6.
4. Hunter W. The role of sepsis and antisepsis in medicine. *Lancet* 1910; 1:79-86.
5. Mayo CH. Focal infection of dental origin. *Dental Cosmos. J Am Dent Assoc* 1922; 64:1206-8.
6. Cecil RL, Angevine DM. Clinical and experimental observations on focal infection with an analysis of 200 cases of rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1938; 12:577-84.
7. Editorial. FOCAL infection. *J Am Med Assoc* 1952; 150(5):490-1.
8. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, *et al.* Association between dental health and acute myocardial infarction. *Brit Med J* 1989; 298(6676):779-81.
9. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Brit Med J* 1993; 306(6879):688-91.
10. Kinane DF, Marshall GJ. Periodontal manifestations of systemic disease. *Aust Dent J* 2001; 46(1):2-12.
11. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 1(1):821-78.
12. Scannapieco FA. Position paper of the American Academy of Periodontology: periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *J Periodontol* 1998; 69(7):841-50.
13. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13(4):3-10.
14. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4(1):1-6.
15. Pizzo G, Guiglia R, Russo L, Campisi G. Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *Eur J Intern Med* 2010; 21(6):496-2.
16. Socransky SS and Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000; 38:135-87.
17. Kuo LC, Polson AM, Kang T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health* 2008; 122(4):417-33.
18. Li P, He L, Sha YQ, Luan QX. Relationship of metabolic syndrome to chronic periodontitis. *J Periodontol* 2009; 80(4):541-9.
19. Kamer AR, Dasanayake AP, Craig RG, Glodzik-Sobanska L, Bry M, de Leon MJ. Alzheimer's disease and peripheral infections: the possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis. *J Alzheimers Dis* 2008; 13(4):437-49.
20. Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *J Periodontol* 2005; 76(11):2066-74.
21. De Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol* 2008; 35(1):70-6.
22. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72(6):779-87.
23. Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol* 2003; 30(9):761-72.
24. Borrell LN, Burt BA, Taylor GW. Prevalence and trends in periodontitis in the USA: the [corrected] NHANES, 1988 to 2000. *J Dent Res* 2005; 84(10):924-30.
25. Pischon N, Pischon T, Kroger J, Gulmez E, Kleber BM, Bernimoulin JP, *et al.* Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol* 2008; 79(6):979-86.
26. Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am* 2005; 49(3):491-16.
27. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Cannella AC, *et al.* Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol* 2009; 9(1):38-42.
28. Klareskog, L., Rönnelid, J., Lundberg, K., Padyukov, L., Alfredsson, L. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 2008; 26:651-75.
29. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmstrom V, Feldmann M, *et al.* Autoimmunity to citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 2010; 233(1):34-54.
30. Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables P. Periodontitis in RA-the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6(12):727-30.
31. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2004; 28(6):311-8.
32. Mangat P, Wegner N, Venables P, Potempa J. Bacterial and human peptidylarginine deiminases targets for inhibiting the autoimmune response in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther* 2010; 12(3):209-18.
33. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher BA, Malmstrom V, Feldmann M, *et al.* Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 2010; 233(1):34-54.
34. Colombo AV, Da Silva CM, Haffajee A, Colombo AP. Identification of intracellular oral species within human crevicular epithelial cells from subjects with chronic periodontitis by fluorescence in situ hybridization. *J. Periodontal Res* 2007; 42(3):236-43
35. Lafaurie G, Contreras A, Barón A, Botero J, Mayorga-Fayad I, Jaramillo A, *et al.* Demographic, clinical and microbial aspects of chronic and aggressive periodontitis in Colombia: A multicenter study. *J. Periodontol* 2007; 78(4):629-39.
36. Potempa J, Sroka A, Imamura T, Travis, J. Gingipains, the major cysteine proteinases and virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*: structure, function and assembly of multidomain protein complexes. *Curr Protein Pept Sci* 2003; 4(6):397-7.

37. Castillo DM, Sánchez-Beltrán MC, Castellanos JE, Sanz I, Mayorga-Fayad I, Sanz M, *et al.* Detection of specific periodontal microorganisms from bacteraemia samples after periodontal therapy using molecular-based diagnostics. *J Clin Periodontol* 2011; 38(5):418-27.
38. Chavanas S, Mechin MC, Takahara H, Kawada A, Nachat R, Serre G, *et al.* Comparative analysis of the mouse and human peptidylarginine deiminase gene clusters reveals highly conserved non-coding segments and a new human gene, PADI6. *Gene* 2004, 330:19-27.
39. McGraw WT, Potempa J, Farley D, Travis J. Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis*, peptidylarginine deiminase. *Infect Immun* 1999; 67(7):3248-56.
40. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nquyen KA, Lundberg K, *et al.* Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62(9):2662-72.
41. Ireland J, Herzog J, Unanue ER. Cutting edge: unique T cells that recognize citrullinated peptides are a feature of protein immunization. *J. Immunol* 2006; 177(3):1421-5.
42. Makrygiannakis D, af Klint E, Lundberg IE, Lofberg R, Ulfgren AK, Klareskog L, *et al.* Citrullination is an inflammation-dependent process. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(9):1219-22.
43. Klareskog L, Ronnelid J, Lundberg K, Padyukov, L, Alfredsson L. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 2008; 26:651-75.
44. Valle-Oñate R, Candia L, Romero-Sánchez C, Iglesias-Gamarra A, Caballero-Urbe CV, *et al.* Epidemiology of spondyloarthritis in Colombia. *Am J Med Sci* 2011; 341(4):293-4.
45. Romero-Sanchez C, Tsou HK, Jan MS, Wong RH, Chang IC, Londoño J, *et al.* Serum monocyte chemotactic protein-1 concentrations distinguish patients with ankylosing spondylitis from patients with mechanical low back pain. *J Spinal Disord Tech* 2011; 24(3):202-7.
46. Vossenaar ER, Smeets TJ, Kraan MC, Raats, JM, van Venrooij WJ, Tak PP. The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid tissue. *Arthritis Rheum* 2004; 50(11):3485-94.
47. Beltrami A, Rossman M, Fiorillo M, Paladina F, Sorrentino R, Saenger W, *et al.* Citrullination-dependent differential presentation of a self-peptide by HLA-B27 subtypes. *J Biol Chem* 2008; 283(40):27189-99.
48. Brahn E, Tang C, Banquerigo ML. Regression of collagen-induced arthritis with taxol, a microtubule stabilizer. *Arthritis Rheum* 1994, 37(6):839-45.
49. Pritzker LB, Moscarello MA. A novel microtubule independent effect of paclitaxel: the inhibition of peptidylarginine deiminase from bovine brain. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1388(1):154-60.
50. Lainer-Carr D, Brahn E. Angiogenesis inhibition as a therapeutic approach for inflammatory synovitis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3(8):434-42.
51. Luo Y, Arita K, Bhatia M, Knuckley B, Lee YH, Stallcup MR. Inhibitors and inactivators of protein arginine deiminase 4: functional and structural characterization. *Biochemistry* 2006; 45(39):11727-36.
52. Willis VC, Gizinski AM, Banda NK, Causey CP, Knuckley B, Cordova KN, *et al.* N-alfa-benzoyl-N5-(2-chloro-1-iminoethyl)-L-ornithine amide, a protein arginine deiminase inhibitor, reduces the severity of murine collagen-induced arthritis. *J Immunol* 2011; 186(7):4396-404.
53. Knuckley B, Luo Y, Thompson PR. Profiling Protein Arginine Deiminase 4 (PAD4): a novel screen to identify PAD4 inhibitors. *Bioorg Med Chem* 2008; 16(2):739-45.
54. Li L, Li Z, Chen D, Lu X, Feng X, Wright EC, *et al.* Inactivation of microbial arginine deiminases by L-canavanine. *J Am Chem Soc* 2008; 130(6):1918-31.