



**Universidad
Europea** VALENCIA

Grado en ODONTOLOGÍA

Trabajo Fin de Grado

**MICROBIOTA ORAL Y ARTRITIS REUMATOIDE.
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Presentado por: Kenza El Alaoui

Tutor/es: Javier Roig Arcos

Agradecimientos

- Un grand merci à ma mère, mon père et ma sœur, pour leur amour, leurs conseils ainsi que leur soutien inconditionnel, à la fois moral et économique, qui m'a permis de réaliser les études que je voulais et par conséquent ce mémoire.
- Merci à ma famille, oncles, tantes et cousins, qui ont toujours été là pour moi.

- بفضل أجدادي الذين آمنوا بي دائمًا. حتى لو لم يعد البعض من هذا العالم أعلم أنهم يدعمونني من الأعلى.

- Mes amis, Sabrina, Marine, Aya, Yasmine, Belén, Omi et bien d'autres, merci de tolérer chaque jour mes idioties et mes petites folies ! Vous ne le savez peut être pas, mais sans vous je ne serais pas la personne si ouverte et si libre que je suis aujourd'hui !
- Gracias a mis compañeros y profesores de clínica por haberme enseñado tantas cosas y haberme transmitido vuestra pasión y amor por esta profesión.
- Muchas gracias al profesor Javier Roig Arcos, quien amablemente dirigió este trabajo de investigación. Me gustaría expresarle mi más sincero agradecimiento por su disponibilidad y sus consejos pertinentes que han ayudado significativamente a realizar y mejorar esta tesis.

Success is not final, failure is not fatal: it is the courage to continue that counts.
Winston Churchill



ÍNDICE DE CONTENIDOS :

1. INTRODUCCIÓN.....	10
1.1 ARTRITIS REUMATOIDE.....	10
1.1.1 <i>Etiopatogenia.....</i>	<i>10</i>
1.1.2 <i>Manifestaciones clínicas.....</i>	<i>15</i>
1.1.3 <i>Diagnóstico.....</i>	<i>16</i>
1.1.4 <i>Tratamiento.....</i>	<i>17</i>
1.1.5 <i>Manejo odontológico.....</i>	<i>20</i>
1.2 MICROBIOTA ORAL EN LA ARTRITIS REUMATOIDE.....	21
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	25
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	27
2.1 HIPÓTESIS.....	27
2.2 OBJETIVOS.....	27
2.2.1 <i>Objetivo principal.....</i>	<i>27</i>
2.2.2 <i>Objetivos específicos.....</i>	<i>27</i>
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	28
3.1 CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD.....	28
3.1.1 <i>Diseño del estudio.....</i>	<i>28</i>
3.1.2 <i>Pregunta de estudio.....</i>	<i>28</i>
3.2 FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA..	29
3.2.1 <i>Búsqueda inicial.....</i>	<i>29</i>
3.2.2 <i>Búsqueda sistemática.....</i>	<i>30</i>
3.2.3 <i>Artículos obtenidos en bases de datos.....</i>	<i>30</i>
3.3 PROCESO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	34
3.4 EXTRACCIÓN DE DATOS.....	34
3.5 VALORACIÓN DE LA CALIDAD.....	35
4. RESULTADOS.....	36
4.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS. FLOW CHART.....	37
4.2 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS.....	39
4.2.1 <i>Años de publicaciones y tipos de estudio.....</i>	<i>39</i>
4.2.2 <i>Características de los estudios incluidos.....</i>	<i>40</i>
4.3 EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS.....	41
4.4 SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS.....	41
4.4.1 <i>Identificación de diferentes especies bacterianas con posible implicación en el desarrollo de la artritis reumatoide.....</i>	<i>41</i>
4.4.2 <i>Relación entre el mecanismo fisiopatológico y el riesgo de desarrollar artritis reumatoide.....</i>	<i>43</i>
5. DISCUSIÓN.....	44
6. CONCLUSIÓN.....	48



7. BIBLIOGRAFÍA.....	49
8. ANEXOS.....	56
ANEXO 1. Criterios incluidos para revisiones sistemáticas.....	56
ANEXO 2. Criterios incluidos para ensayos clínicos.....	57
ANEXO 3. Valoración de la calidad metodológica del estudio.....	58
ANEXO 4. Check list PRISMA.....	59
ANEXO 5. Artículo científico.....	61

Listado de acrónimos y siglas

AR: Artritis Reumatoide

ENESN: Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición

IL-1: Interleuquina-1

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa

IL-3: Interleuquina-3

IL-6: Interleuquina-6

IL-1 β : Interleuquina-1 beta

IL-15: Interleuquina-15

IL-17: Interleuquina-17

IL-18: Interleuquina-18

IL-1F8: Interleuquina-1F8

IL-33: Interleuquina-33

IL-6: Interleuquina-6

AINEs: Antiinflamatorios No Esteroideos

ART: Artritis Reumatoide Temprana

OR: Osteoartritis

ACPA: Anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados

FR: Factor reumatoideo

anti-CCP: Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

GB: Gran Bretaña

Tabla 1. Criterios de clasificación del 2010 de la artritis reumatoide

Tabla 2. Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos

Tabla 3. Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos

Tabla 4. Búsqueda inicial sin filtros

Tabla 5. Búsqueda sistemática

Tabla 6. Diagrama de flujo PRISMA

Tabla 7. Diagrama de flujo general

Tabla 8. Autores y año de publicación, país, muestra, casos, controles, número (Ca/Co), edad (Ca/Co), hombres % (Ca/Co), método de evaluación del microbioma

Tabla 9. Artículos y microbiota encontrada

Figura 1. Gráficos de los años de las publicaciones

Introducción: La infección más reconocida en la patogenia de la AR es la periodontitis, causada frecuentemente por *Porphyromonas gingivalis*, una bacteria particularmente interesante, ya que puede inducir la citrulinización local de proteínas, con posterior activación de una respuesta inmune y producción de anticuerpos frente a estos. No obstante, existen otros microorganismos orales que podrían tener un rol en el desarrollo de la artritis reumatoide. Este trabajo tiene como objetivo analizar la relación entre microorganismos periodontopatógenos y su rol en el desarrollo de la artritis reumatoide así como analizar el mecanismo de acción implicado en la aparición de dicha enfermedad.

Material y métodos: Revisión sistemática mediante el análisis de casos y controles desde las bases de datos de Pubmed, MEDLINE Complete, CINAHL y búsqueda en racimo. A través de los MeSH y términos libres, combinados con los booleanos pertinentes, se seleccionaron aquellos estudios publicados desde 2012 hasta 2021 con terminología adaptada al inglés y español, y bajo unos criterios de elegibilidad acordes a los objetivos planteados.

Resultados: Se seleccionaron un total de 15 artículos, de los cuales se usaron 13 para su análisis (N=13), tras evaluar su calidad metodológica mediante la plataforma digital FLC 3.0, con una calidad media/alta.

Conclusiones: No se relacionaron microorganismos orales específicos con el desarrollo de la artritis reumatoide y su mecanismo de acción no queda del todo claro.

Palabras clave: Artritis reumatoide, disbiosis oral, microbiología oral, microbioma oral.

Abstract

Introduction: The most recognized infection in the pathogenesis of rheumatoid arthritis is periodontitis, frequently caused by *Porphyromonas gingivalis*, a particularly interesting bacterium, as it can induce local protein citrullination, with subsequent activation of an immune response and production of antibodies against them. However, there are other oral microorganisms that could play a role in the development of rheumatoid arthritis. The objective of this work is to analyze the relationship between periodontal pathogenic microorganisms and their role in the development of rheumatoid arthritis as well as to analyze the mechanism of action involved in the appearance of said disease.

Material and methods: Systematic review by analyzing cases and controls from Pubmed, MEDLINE Complete, CINAHL and cluster search databases. Through the MeSH and free terms, combined with the relevant boolean operators, those studies published from 2012 to 2021 with terminology adapted to English and Spanish were selected, and under eligibility criteria consistent with the stated objectives.

Results: A total of 15 articles were selected, of which 13 were used for analysis (N=13), after evaluating their methodological quality using the FLC 3.0 digital platform, with medium/high quality.

Conclusions: Specific oral microorganisms have not been related with the development of rheumatoid arthritis, and their mechanism of action remains unclear.

Keywords: Rheumatoid arthritis, oral dysbiosis, oral microbiology, oral microbiome.

1.Introducción

1.1 Artritis reumatoide

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune caracterizada por una sinovitis crónica, una destrucción de los huesos y una incapacitación funcional de las articulaciones (1) que afecta hasta el 1% de la población adulta a nivel mundial (2) y afecta de manera importante la calidad de vida tanto en personas jóvenes como en personas mayores (3). Al igual que otras enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso, la diabetes tipo 1 y el síndrome de Sjögren, la AR se presenta con mayor frecuencia en mujeres (4,5). Y el 80% de los pacientes que la padecen, presentan signos y síntomas en edades comprendidas entre los 35 y 50 años (6,7)

Además de los síntomas articulares, es un trastorno sistémico que causa síntomas extraarticulares como anomalías hematológicas, síndrome del ojo seco, fibrosis pulmonar, vasculitis y nódulos reumatoides (8). En la mayoría de los pacientes, la AR comienza con una etapa de susceptibilidad unos años antes de que la enfermedad clínica se vuelva aparente, después de lo cual la enfermedad avanza a través de la AR preclínica seguida de inflamación articular durante la etapa sintomática (9).

1.1.1 Etiopatogenia

La etiopatogenia de la AR en la actualidad sigue siendo desconocida (1). El desarrollo de la AR parece estar influenciado tanto por factores genéticos (internos/externos), como infecciosos, endocrinos e inmunitarios (6). En general, los factores genéticos pueden ser responsables de alrededor del 30% del riesgo de padecer la enfermedad de la AR, y aunque ha sido objeto de debate, se acepta que los factores ambientales son también cruciales para el desencadenamiento de la enfermedad (6).

La asociación de la AR con la edad es bien conocida, con un aumento en la prevalencia entre los adultos mayores de sesenta años (10). No está claro por qué el envejecimiento se asocia con el desarrollo de la AR, pero la investigación actual sugiere que la inmunosenescencia celular que ocurre con el envejecimiento puede provocar inflamación crónica y daño tisular inmunomediado (11).

La asociación del tabaquismo y la AR también ha sido ampliamente estudiada (10). El mecanismo fisiopatológico exacto por el cual el humo está relacionado con la AR es complejo y no se ha dilucidado por completo, pero se sabe que implica un aumento del estrés oxidativo, la apoptosis celular (puede estar tanto aumentada como disminuida según el tipo de célula), el desarrollo de un estado proinflamatorio sistémico, desarrollo de anticuerpos autoinmunitarios y factores genéticos (12).

Aproximadamente el 66% de las personas con AR presentan además obesidad y, además del efecto destructivo ocasionado por el exceso de peso en las articulaciones que ya están dañadas, la acumulación de grasa influye activamente el desarrollo del proceso fisiopatológico de la enfermedad. Se ha estudiado que el exceso de grasa conduce a una mayor producción de proteínas inflamatorias que contribuyen a la inflamación de las articulaciones (11).

Con respecto a la dieta, los arándanos y las espinacas fueron los alimentos que con mayor frecuencia mejoraron los síntomas de la AR, mientras que los refrescos con azúcar y los postres fueron los alimentos que empeoraron los síntomas de la AR (10). Un análisis previo de los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (ENESN) indicó que la bilirrubina tenía un efecto protector contra la AR (13). Los autores postularon que el hallazgo se debía a que los efectos antioxidantes de la bilirrubina ejercían un efecto antiinflamatorio fisiológico (10).

La AR es una enfermedad en la que las articulaciones afectadas, presentan lesiones inflamatorias caracterizadas por una proliferación de

linfocitos T en las membranas sinoviales seguida de un aumento de macrófagos y fibroblastos, y se produce cierta liberación de citoquinas, particularmente interleuquina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) (6,14,15). Esta liberación de citoquinas, y la subsecuente migración celular, se cree que sería responsable de la inflamación crónica y los cambios destructivos en las articulaciones afectadas (16). La unión entre el cartílago y el tejido sinovial granulado formado, es la zona donde predominantemente se produce la destrucción del cartílago. Asimismo, el entorno sinovial es también un medio rico para la maduración de los osteoclastos, que se desarrollan a partir de precursores de los monocitos invasores y de ese modo median en la destrucción del cartílago y el hueso mineralizado. La expresión de los osteoblastos se reduce y el efecto final produce daño en los huesos con un fallo de los mecanismos de reparación. Esta fase sólida de la lesión de AR está caracterizada por la presencia de proteasas y líquido sinovial rico en citoquinas, que también está fuertemente infiltrado por leucocitos, principalmente neutrófilos (17).

No se conoce la causa que desencadena el flujo de linfocitos T, pero se han propuesto algunos agentes infecciosos como bacterias (estreptococos, micoplasma) y virus (parvovirus, Epstein Barr y retrovirus) (6).

Recientemente, se ha propuesto que la activación de antígenos específicos y la diferenciación de linfocitos B en células plasmáticas con secreción de anticuerpos específicos podrían formar parte en el inicio del proceso inflamatorio crónico sinovial en pacientes con AR (18).

Las citoquinas aumentan la permeabilidad de los vasos sanguíneos, facilitando la migración de leucocitos a los espacios articulares, donde se producirá la inflamación. También dirigen la proliferación de fibroblastos, células sinoviales, aumentan la actividad de las prostaglandinas y las proteasas destructoras de matriz, y en última instancia, facilitan la reabsorción de hueso (6). Los fibroblastos y osteoclastos son mediadores de destrucción tisular por la secreción de metaloproteinasas de matriz (19).

Las citoquinas que fundamentalmente parecen participar activamente en la etiopatogenia de la AR son la interleuquina-1 (IL-1), interleuquina-3 (IL-3), interleuquina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). La interleuquina-1 es mediadora de la respuesta inmune, de la inflamación y de la destrucción tisular (19). Entre el grupo de interleuquina-1 encontramos las siguientes :

-IL-1 β : Está elevada en el fluido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide (14,19). Se produce gracias a los macrófagos del tejido sinovial, células T activadas, fibroblastos y condrocitos. Los efectos locales de esta citoquina incluyen la mayor migración de leucocitos al líquido sinovial y el incremento del recambio de tejido mediante la expresión de metaloproteinasas de matriz (19). La excesiva presencia de IL-1 β se traduce en un incremento del flujo sanguíneo local, infiltración de neutrófilos y activación del recambio de tejido conectivo por la estimulación de la secreción de metaloproteinasas de matriz por osteoclastos, fibroblastos y neutrófilos (19). También tiene propiedades hiperalgésicas (14).

-IL-15: De las citoquinas de unión de la cadena gamma común, la IL-15 ha recibido la mayor atención reciente en el estudio de la AR. Esta es producida por monocitos, fibroblastos sinoviales, células cebadas, células dendríticas, neutrófilos y células B. La elevada presencia de IL-15 en las articulaciones produce la activación de células T en ausencia de altos niveles de IL-2, a su vez, promueve la expansión de estas células T y su maduración (19).

-IL-17: La familia de la IL-17 abarca a la IL-17A-F y la IL-17 g , que es actualmente la más característica. Se ha propuesto a la IL-17 un papel potente en el daño articular. La IL-17 se produce por las células T, los fibroblastos sinoviales y los mastocitos, y promueve la osteoclastogénesis y la activación de los fibroblastos (19).

-IL-18: Se presenta en la membrana sinovial de los pacientes con AR. La producen los macrófagos CD 14+, CD 68+ y los fibroblastos sinoviales. Esta citoquina amplifica la respuesta inflamatoria promoviendo la liberación de otras citoquinas, en particular el factor alfa de necrosis tumoral, el factor estimulador de colonias de granulocitos (macrófagos) e interferón. Promueve la angiogénesis, previene la apoptosis de las células endoteliales y los fibroblastos y modula los queratinocitos, osteoblastos, osteoclastos y condrocitos (19).

-IL-1F8: Se ha demostrado que esta citoquina es capaz de inducir la producción de mediadores inflamatorios a partir de fibroblastos sinoviales y condrocitos articulares, indicando un papel potencial en la patogénesis de la AR (19).

Aunque también intervienen :

-IL-33: En su forma intracelular, se expresa altamente en las células endoteliales en el líquido sinovial cuando hay AR, sugiriendo una presencia activa en su patogénesis. Puede inducir infiltración de células mononucleares, hiperplasia epitelial e hiperplasia sinovial (19).

-IL-6: Es probablemente la citoquina más abundante en las articulaciones dañadas, donde regula la activación de la proliferación de células B y la producción de anticuerpos, y puede influir en la diferenciación de células T, así como ejercer efectos amplios sobre otras células que residen en la articulación. La IL-6 tiene efectos moduladores de médula ósea, y aumenta la respuesta de fase aguda hepática (19).

-Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α): Lo producen los monocitos, los linfocitos B, los linfocitos T, las células Natural Killer, los neutrófilos, los mastocitos, los fibroblastos y

osteoblastos. En general, tiene la capacidad de activar a estas células y producir inflamación y degradación de los tejidos (17). Actúa frecuentemente de forma sinérgica con interleuquinas-1 (6,14). In vitro, se ha observado que al inhibir el TNF α , se reduce la actividad de las interleuquinas-1 (17). Asimismo, promueve la erosión del cartílago y del hueso, que inducen la típica alteración patológica de las articulaciones (6,14).

1.1.2 Manifestaciones Clínicas

La manifestación clínica más característica de esta enfermedad es la inflamación de la membrana sinovial (sinovitis), que se produce en las articulaciones (6,20). La arquitectura de estas se puede alterar produciendo una disminución en su capacidad funcional. Es más frecuente en las articulaciones de las manos y los pies (21). Sin embargo, no está exenta de otras manifestaciones clínicas extraarticulares como pérdida de peso, malestar, fatiga, fiebre, linfadenopatías, fenómeno de Raynaud, vasculitis, enfermedad pulmonar intersticial, pleuritis, pericarditis, esclerosis, polineuropatía, miopatas, glomerulonefritis y síndrome de Felty. El síndrome de Felty está caracterizado por artritis reumatoide crónica, esplenomegalia, neutropenia y a veces anemia o trombocitopenia (6,22).

En la región orofacial también hay manifestaciones de la AR, como afectación de la articulación temporomandibular (7,14,23,24), síndrome de Sjögren secundario con sus respectivas manifestaciones (6,25,26), xerostomía, periodontitis (6,27) y otras alteraciones debidas al uso de fármacos como la estomatitis producida por el uso de metotrexato, oro, D-penicilamina y AINEs (6). Asimismo, la ciclosporina puede causar sobrecrecimiento gingival (6).

1.1.3 Diagnóstico

El diagnóstico de la AR se basa en un alto índice de sospecha basado en la historia clínica y el examen físico minucioso del paciente (28).

En 2010, el Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea Contra el Reumatismo presentaron los criterios más actuales para el diagnóstico de la AR (29). Estas guías tienen como objetivo identificar la AR entre los pacientes que recién presentan sinovitis en al menos una articulación, la ausencia de un diagnóstico alternativo que explique mejor la sinovitis y el logro de una puntuación total de al menos 6 (sobre un máximo de 10) en 4 dominios (28).

Tabla 1. Criterios de clasificación del 2010 de la artritis reumatoide

CRITERIOS	PUNTUACIÓN
ARTICULACIONES	
1 Articulación larga	0
2-10 Articulaciones largas	1
1-3 Articulaciones pequeñas	2
4-10 Articulaciones pequeñas	3
> 10 Articulaciones. Por lo menos una larga	5
SEROLOGÍA	
FR y anti-CCP negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (≤ 3 veces la norma)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 veces la norma)	3

DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS	
< 6 Semanas	0
≥ 6 Semanas	1
REACTIVOS DE FASE AGUDA	
PCR y VSG normales	0
PCR y VSG anormales	1

Fuente: Littlejohn y cols, 2018 (28)

1.1.4 Tratamiento

Sin tratamiento, la mayoría de los pacientes tienen un curso progresivo que resulta en la incapacidad funcional a corto y largo plazo (30). Se recomienda un inicio temprano del tratamiento y un control estricto de la actividad de la enfermedad, ya que las estrategias de tratamiento dirigidas a un objetivo conducen a mejores resultados en los signos clínicos y la prevención de la destrucción de las articulaciones a corto y largo plazo (30–32).

En 2008, la Academia Americana de Reumatología realizó unas recomendaciones para el uso de fármacos antirreumáticos no biológicos y biológicos modificadores de la enfermedad para tratar la AR (33). Estas recomendaciones incluyen agentes no biológicos como : hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexato, la minociclina y la sulfasalazina ; y agentes biológicos como : abatacept, adalimumab, etanercept, infliximab y rituximab (33).

El uso de antiinflamatorios como los AINEs o los glucocorticoides se puede considerar en los pacientes con AR como una terapia coadyuvante, sin embargo, actualmente no son considerados como una primera opción de tratamiento por su falta de efectos modificadores de la enfermedad o sus efectos adversos a largo plazo (32).

A pesar de los considerables avances recientes en la terapéutica que permiten la supresión de la enfermedad, todavía existe una minoría considerable de pacientes en los que las terapias con medicamentos son ineficaces o mal toleradas, con posibles efectos adversos graves y la necesidad de un control sanguíneo regular para detectarlos de manera temprana (34). Por tanto, existe una demanda considerable de estrategias terapéuticas alternativas, así como de optimizar las disponibles en la actualidad (3).

Tabla 2. Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos

Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos		
FÁRMACO	DÓSIS RECOMENDADA	EFFECTOS SECUNDARIOS
Metotrexato	10-30 mg/semana, vo o subcutáneo	Mielosupresión- Hepatotoxicidad Teratogenicidad - Neumonitis- Infecciones
Leflunomida	10-20 mg al día, vo	Mielosupresión- Hepatotoxicidad - Infecciones Teratogenicidad
Sulfasalazina	2-3 g al día, vo	Mielosupresión - Síndrome de DRESS
Hidroxiclороquina	200-400 mg al día, vo	Retinopatía
Azatioprina	2-3 mg/kg/día, vo	Mielosupresión - Infecciones
Aurotiomalato sódico	10 mg 1ª semana, 25 mg 2ª semana, 50 mg semanales hasta conseguir una dosis acumulada de 1g. Luego ajustar dosis para mantener entre 25-50	Mielosupresión - Toxicidad renal - Rash - Fotosensibilidad

	mg/2-4 semanas. Vía intramuscular	
Ciclosporina A	2.5 mg/kg/día, vo, incrementándose en 0.5 mg/kg/día cada 2 semanas hasta alcanzar los 5 mg/kg/día	Toxicidad renal – Hipertensión arterial – Hipertricosis

Fuente: Movasat y cols, 2017 (35)

Tabla 3. Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos

Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos		
FÁRMACO	DÓSIS RECOMENDADA	EFFECTOS SECUNDARIOS
Anti-TNF	-Infliximab: 3-5 mg/kg iv en semana 0,2,6 y luego cada 8 semanas -Adalimumab: 40 mg cada 15 días, sc -Golimumab: 50 mg al mes, sc -Cetrolizumab: 400mg en las semanas 0,2 y 4, seguido de una dosis de mantenimiento de 200mg cada 2 semanas, sc	Infecciones – Mielosupresión – Enfermedad desmielinizante
Rituximab	2 infusiones de 1000mg iv con 15 días de intervalo, cada 6 meses	Infecciones
Abatacept	<60kg: 500mg iv, 60-100 kg: 750mg iv, >100kg de peso: 1000mg iv semanas 0,2 y 4, y después cada 4 semanas 125mg semanales, vía subcutánea	Infecciones
Tocilizumab	8mg/kg/mes, iv 162mg/semana	Infecciones – Neutropenia
Anakinra	100mg al día, sc	Infecciones – Neutropenia

Fuente: Movasat y cols, 2017 (35)

1.1.5 Manejo odontológico

Es evidente que la higiene bucodental es muy relevante para todos pero, en el caso de los pacientes con artritis reumatoide, tiene influencia también sobre el pronóstico de su enfermedad. Y es que los ensayos clínicos han evidenciado que el tratamiento periodontal no quirúrgico reduce la inflamación sistémica y mejora la evolución de la artritis reumatoide. De ahí la importancia de que el paciente realice una adecuada higiene oral (36).

El odontólogo tiene una importante misión en este trabajo de concienciación e instrucciones para la higiene oral. Impartir las pautas apropiadas y establecer los controles adecuados de su salud periodontal puede tener una gran y positiva repercusión sobre la salud general del paciente con AR (36).

La primera connotación importante de esta enfermedad es la dificultad para la higiene oral que presentan estos pacientes y que es debida a la pérdida de función en las articulaciones de las manos. Este hecho, sumado a la pérdida de saliva condicionará una mayor susceptibilidad a las infecciones como la enfermedad periodontal y la caries (36).

Para evitar la aparición de estas infecciones orales se recomienda extremar la higiene oral y el uso del cepillo eléctrico, más fácil de manejar para estos pacientes. Se realizará un tratamiento periodontal si procede y un mantenimiento continuado del paciente (36).

Cuando exista evidencia de que el paciente presenta una hiposialia real, se realizarán fluorizaciones. Se puede añadir el uso de clorhexidina y recomendar a los pacientes beber mucha agua y humedecer frecuentemente la cavidad oral. La estimulación de la saliva se puede realizarse mediante caramelos, chicles sin azúcar, u otros estimulantes de la secreción. En casos más avanzados se utilizarán sialólogos como la pilocarpina o sustitutos salivales, aunque cuando los pacientes presentes síndrome de Sjögren y una destrucción del parénquima glandular, estas medidas serán poco efectivas. Cuando el paciente presente este síndrome, será importante vigilar la posible aparición de linfomas en la glándula parótida (36).

En cuanto a las alteraciones de la articulación temporomandibular, el tratamiento será sintomático en primer lugar, pudiendo utilizar otros recursos como la medicina física, férulas, tratamiento bioconductual o incluso cirugía para colocar prótesis en los casos más severos (36).

1.2 Microbiota oral en Artritis Reumatoide

La infección más reconocida en la patogenia de la AR es la periodontitis, causada frecuentemente por *Porphyromonas gingivalis*, una bacteria particularmente interesante, ya que puede inducir la citrulinización local de proteínas, con posterior activación de una respuesta inmune y producción de ACPA (Anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados) (37).

El factor reumatoideo (FR) y los ACPAs son los dos autoanticuerpos de mayor relevancia clínica en la AR. Forman parte de los criterios clasificatorios ACR/EULAR 2010, y su especificidad para el diagnóstico de AR es de 95% para los ACPA y 85% para el FR, mientras que su sensibilidad es del 60-75% y 65-80%, respectivamente (38).

El FR es un autoanticuerpo que se une a la porción Fc de la Inmunoglobulina G. Los ACPAs, por su parte, son un conjunto de anticuerpos contra diferentes péptidos y proteínas que han sufrido un proceso de citrulinización (38).

Estos anticuerpos son detectables en sangre hasta 10 años antes del desarrollo clínico de la AR. Tienen implicancia pronóstica, ya que su presencia en la fase preclínica, aumenta el riesgo de progresión a AR, y en la AR establecida se asocian a mayor severidad y daño estructural. De esta evidencia se desprende que no son meros marcadores de la enfermedad, sino que presentan un rol patogénico, participando activamente en la transición de la etapa de autoinmunidad asintomática a la etapa clínica de la AR (38).

La positividad para los ACPAs tiene su sustento en factores genéticos, así como en factores medio-ambientales (tabaquismo y enfermedad periodontal), que fueron explicados previamente (38)

Su rol patogénico podría explicarse por la formación de inmunocomplejos (ACPA + proteínas citrulinadas), que podrían activar el sistema del complemento e inducir la liberación de factores quimiotácticos como C3a y C5a, que permiten el reclutamiento de células inmunes, produciendo una respuesta inflamatoria local a nivel articular (por presencia de proteínas citrulinadas en la articulación) y posteriormente sistémica. Los inmunocomplejos formados también pueden interactuar con el FR (que se une a la porción Fc de la Inmunoglobulina G), lo que explicaría la coexistencia de ambos biomarcadores en una etapa temprana de la enfermedad (39).

La actividad patogénica de los ACPA también ha sido asociada a la inducción de NETosis, un particular tipo de muerte celular de los neutrófilos, consistente en la liberación al medio extracelular de material celular (ADN, histonas, gránulos proteicos), creando una “trampa extracelular de neutrófilos” o “NET (neutrophil extracellular trap)”. La presencia de NETosis promueve la actividad de los fibroblastos sinoviales, que secretan citoquinas proinflamatorias, perpetuando la inflamación local (40).

Los ACPA también pueden ser agonistas en una respuesta mediada por receptores. Un ejemplo de esto, es que pueden unirse y potenciar la actividad de los precursores de osteoclastos, contribuyendo a la pérdida ósea y erosión articular, que son típicas de la AR seropositiva (39).

Otros anticuerpos potencialmente implicados, son los anticuerpos contra vimentina citrulinada mutada, y los más recientemente descritos anticuerpos contra proteínas carbamiladas (anti-CarP). La carbamilación es un proceso a través del cual la lisina se convierte en homocitrulina, comportándose de manera similar a la citrulinización. Los anti-CarP se han detectado en la etapa preclínica de la AR, en pacientes ACPA positivos, así como hasta en un 16 % de pacientes ACPA negativos, y se asociarían a progresión radiológica, independientemente del estatus serológico (41).

La AR seronegativa representa una enfermedad clínica e inmunogenéticamente diferente, aunque con características que pueden superponerse con la AR seropositiva. Existiría una disregulación de los linfocitos

T CD4 cualitativamente distinta, reflejada en un fenotipo clínico generalmente menos agresivo, con menor progresión radiográfica, y con mayor prevalencia en la adultez mayor, probablemente vinculado a procesos de “inmunosenescencia” (42).

Después de activar la vía de la citrulinación, los péptidos alterados se unen a heterodímeros de proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad, especialmente aquellos que contienen el epítoto compartido, que conduce a la presentación de antígeno a las células T, que a su vez estimulan las células B para sintetizar una gama de autoanticuerpos, incluidos el FR y los ACPA, cuya importancia y rol fisiopatogénico se explicó previamente (9).

Aunque la AR es una enfermedad sistémica y hay eventos inmunológicos que ocurren fuera de la articulación como en superficies mucosas y tejidos linfoides primarios, la membrana sinovial cumple una función importante en el desarrollo de la enfermedad (9,43).

Una membrana sinovial sana es una estructura bastante delicada con un revestimiento íntimo compuesto por sinoviocitos de tipo macrófago y sinoviocitos de tipo fibroblasto, además de adipocitos, vasos sanguíneos y otras células inmunes dispersas. La membrana intimal sinovial carece de una membrana basal y de uniones estrechas, por lo cual es permeable y permite un tránsito libre de células y de proteínas en el líquido sinovial (43).

En la AR hay varios cambios a nivel de la membrana sinovial, en donde el revestimiento se expande debido a una activación de los sinoviocitos, que son fuente de diversas citoquinas y proteasas. Los sinoviocitos de tipo macrófago son fundamentales para la activación de los receptores tipo toll, probablemente debido a la secreción de mediadores proinflamatorios claves, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF), la IL-1 y la IL-6. Los sinoviocitos de tipo fibroblasto, se encargan de la producción de proteasas de la matriz extracelular y pequeñas moléculas como prostaglandinas, leucotrienos y patrones de microARN, que hacen que la enfermedad asuma un fenotipo invasivo, con daño del cartílago y migración articular propagando la enfermedad a otras articulaciones (42,44,45).

Los linfocitos B actúan mediante la producción de autoanticuerpos (células plasmáticas sinoviales), como células presentadoras de antígeno y a través de la activación de fibroblastos mediante la secreción de TNF y linfoxina. Además, se forman folículos linfoides en el tejido sinovial, lo que sugiere que la presentación de antígenos actúa localmente, produciendo la activación e hiperplasia de los mastocitos a nivel articular (46).

El tejido inflamatorio o pannus adquiere la capacidad de invadir y destruir el cartílago articular adyacente. La activación de los osteoclastos del hueso periarticular conduce a la resorción y se forman las erosiones óseas características de la enfermedad (38).

La función de las células T CD4+ reguladoras está disminuida, lo que contribuye al desequilibrio entre los brazos efector y regulador de la inmunidad (38).

Las células en la membrana sinovial inflamada elaboran citoquinas, como TNF, IL-1, IL-6, IL-17 e IL-23, que contribuyen a la inflamación y afectan directamente al hueso (47).

El TNF activa citoquinas, moléculas de adhesión celular, fomenta la angiogénesis, la supresión de células T reguladoras y la inducción del dolor (38).

La IL-6 impulsa la activación y producción de autoanticuerpos por los linfocitos B, y media los efectos sistémicos que promueven la fase aguda de la enfermedad como la anemia, disfunción cognitiva y desregulación del metabolismo lipídico (44).

La liberación de IL-8 inducida por ACPA de los osteoclastos juega un papel importante en la enfermedad temprana impulsando el reclutamiento de neutrófilos al líquido sinovial, activando y desencadenando respuestas posteriores (42).

Además de potenciar la actividad de otras citoquinas proinflamatorias, la IL-17 estimula la diferenciación de los osteoclastos e induce la degradación directa de los proteoglicanos del cartílago in vivo y ex vivo. Los mastocitos son las células que presentan más receptores de IL-17 en la membrana sinovial. La

IL-23 se expresa intensamente en las articulaciones inflamadas, induciendo la producción de IL-17 en modelos murinos de AR (47).

En AR se ha demostrado también una señalización intracelular disfuncional, con activación disregulada de la vía JAK/STAT (Janus Kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription), que media la función de diversas citoquinas y factores de crecimiento, y sería responsable de la supervivencia de células inmunes aberrantes, y resistencia a la apoptosis de células presentes en el tejido sinovial. Otras vías de señalización intracelular como SAPK/MAPK y PI-3K/AKT/mTOR, están en estudio, y también podrían desempeñar un rol en la patogenia de la enfermedad (48).

Si bien existe una gran heterogeneidad en los estudios que han evaluado la microbiota subgingival en pacientes con AR, hoy sabemos que existen diferentes patrones de composición que no solo dependen de la presencia de la enfermedad, sino fundamentalmente del estatus de salud periodontal de los pacientes, lo que lleva a que exista predominancia de determinadas especies sobre otras (38).

1.3 Justificación

La Artritis Reumatoide es una enfermedad relativamente frecuente. Según datos estadísticos globales, afecta entre el 0,3 y el 1% de la población, lo que significa que actualmente habría en todo el planeta entre 100 y 200 millones de personas que padecen este trastorno (49).

En España, según las encuestas epidemiológicas más actuales, la AR afecta aproximadamente al 0,5% de la población adulta, con lo cual habría, en total, más de 200.000 afectados. Cada año se diagnostican unos 10.000-20.000 nuevos casos (49).

El pronóstico de la artritis reumatoide es incierto, y las lesiones, que se producen en los primeros años de enfermedad, pueden continuar a pesar de la mejoría clínica ya que la patogénesis de estas lesiones puede diferir de la simple inflamación aguda articular (50).

La calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide es baja, limitada fundamentalmente por el dolor y los síntomas depresivos que experimentan dichos pacientes derivados de su enfermedad. Es necesario incidir en estos aspectos desde un punto de vista multidisciplinario (50).

Por ello, es fundamental el estudio desde todas las perspectivas posibles. Se hace necesaria la búsqueda de artículos científicos que traten sobre la microbiota oral y su asociación con la aparición y desarrollo de la artritis reumatoide, para poder diagnosticar la enfermedad de manera temprana y poder encontrar una relación entre dicha microbiota y la AR para poder desarrollar nuevos tratamientos más eficaces que los actuales.

En la actualidad existe únicamente una revisión sistemática que asocia la artritis reumatoide con la microbiota oral, ya que el resto de revisiones sistemáticas relacionan la artritis reumatoide con la microbiota gastrointestinal (50). Este trabajo de investigación va a evaluar la microbiota oral de la misma forma que la revisión sistemática existente pero utilizando artículos más recientes.

2. Hipótesis y objetivos

2.1 Hipótesis

La hipótesis del trabajo considera que existe una relación entre la microbiota oral y el desarrollo de la artritis reumatoide.

2.2 Objetivos

2.2.1 Objetivo general

Analizar si la microbiota oral puede influenciar el desarrollo de la artritis reumatoide.

2.2.2 Objetivos Específicos

1. Evaluar la relación entre diferentes especies bacterianas con el desarrollo de la artritis reumatoide.
2. Analizar el mecanismo fisiopatológico por el cual actúan dichas bacterias en el desarrollo de la artritis reumatoide.

3. Material y métodos

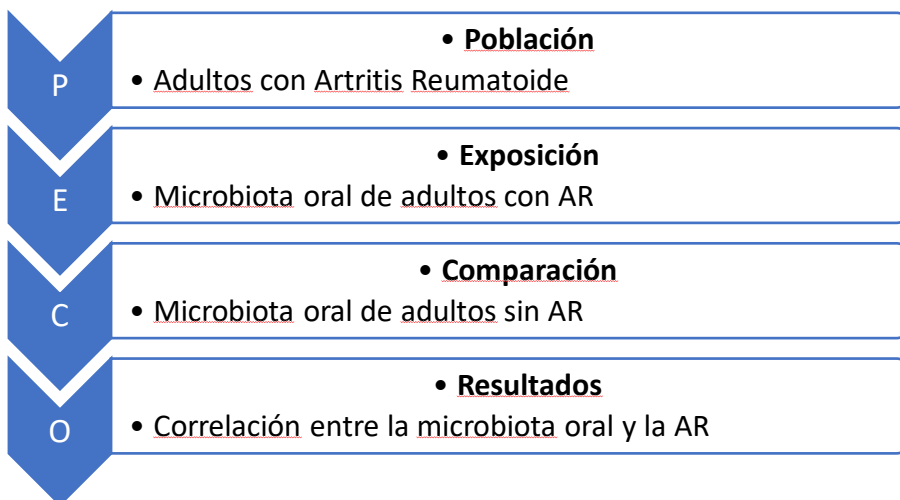
3.1 Criterios de elegibilidad

3.1.1 Diseño del estudio

Se realizó una revisión sistemática : estudio descriptivo mediante el cual se analizaron artículos de diferentes motores de búsqueda y bases de datos. Esta revisión sistemática se realizó siguiendo la guía prisma (51), elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis.

3.1.2 Pregunta de estudio

En primer lugar, se realizó una pregunta de investigación mediante el uso del acrónimo PECO, que nos ayuda a realizar una pregunta clínica dirigida y a la búsqueda precisa de la información.



Pregunta de investigación

Por lo tanto, la pregunta de investigación fue la siguiente: ¿Puede tener la microbiota oral una relación con el desarrollo de la Artritis Reumatoide?

- **Criterios de inclusión**

Para acotar y reducir el contenido de la búsqueda, se aplicaron los siguientes criterios de inclusión a los estudios seleccionados:

- Revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos controlados aleatorios.
- Personas mayores de 18 años.
- Antigüedad de los artículos : 2011 hasta 2021.
- Idiomas : publicaciones en español, inglés o francés.
- Humanos.

- **Criterios de exclusión**

Del mismo modo se aplicaron los siguientes criterios de exclusión, mediante los cuales se eliminaron de la revisión a los estudios que:

- Artículos duplicados.
- Artículos que tratan sobre otro tipo de microbiota.

3.2 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda

3.2.1 Búsqueda inicial

Se realizó una búsqueda electrónica a mediados de Noviembre de 2021 en las siguientes bases de datos de ciencias de la salud : PubMed, MEDLINE Complete y CINAHL utilizando las frases “Rheumatoid arthritis AND oral microbiota” “Rheumatoid arthritis AND and oral dysbiosis” “Rheumatoid arthritis AND oral microbiome”.

3.2.2 Búsqueda sistemática

En cada una de las bases de datos se realizaron diferentes combinaciones de los descriptores con la finalidad de obtener los mejores resultados.

Se aplicaron diferentes filtros : Artículos desde el 2011, publicaciones académicas arbitradas, realizadas en humanos, con pacientes de 19 años o más y finalmente artículos en inglés.

A continuación, se reflejan las tablas con los descriptores y marcadores booleanos utilizados en cada búsqueda, los filtros aplicados, los artículos obtenidos, los seleccionados que forman parte del estudio, así como, la fecha en la que se realizó la búsqueda. Posteriormente, se expone un diagrama de flujo con el método de recogida de datos.

3.2.3 Artículos obtenidos en bases de datos

Tabla 4. Búsqueda inicial sin filtros

Base de datos	Descriptores	Resultados sin filtros	Total
PubMed (19-11-2021)	Rheumatoid arthritis AND oral microbiome	103 artículos	254 artículos
PubMed (19-11-2021)	Rheumatoid arthritis AND oral dysbiosis	41 resultados	
PubMed (30-11-2021)	MeSH: Arthritis,Rheumatoid/Microbiology AND Mouth/Microbiology	110 resultados	
MEDLINE Complete (19-11-2021)	Rheumatoid arthritis AND oral microbiota	46 resultados	933 artículos
MEDLINE Complete (20-11-2021)	Rheumatoid arthritis AND oral dysbiosis	19 resultados	

MEDLINE Complete (30-11-2021)	MeSH: Arthritis,Rheumatoid	868 resultados	
CINAHL (19-11-2021)	Rheumatoid arthritis AND oral microbiota	9 resultados	13 artículos
CINAHL (20-11-2021)	Rheumatoid arthritis AND oral dysbiosis	4 resultados	
Búsqueda en Rácimo		4 resultados	4 artículos

Fuente: elaboración propia

Tabla 5. Búsqueda sistemática

PubMed			
Descriptores	Filtros aplicados	Resultados	Seleccionados
Rheumatoid arthritis AND oral microbiome	English-French-Spanish Humans 2011-2021	63	Se seleccionan 2 artículos al leer el título y resumen y contener los términos necesarios

Rheumatoid arthritis AND oral dysbiosis	English-French- Spanish Humans 2011-2021	24	Se seleccionan 1 artículo al leer el título y resumen y contener los términos necesarios
MeSH: Arthritis,Rheumatoid/Microbiology AND Mouth/Microbiology	2011-2021	36	Se seleccionan 1 artículo al leer el título y resumen y contener los términos necesarios

MEDLINE Complete			
Descriptores	Filtros aplicados	Resultados	Seleccionados
Rheumatoid arthritis AND oral microbiota	2011-2021 Publicaciones académicas (arbitradas) English Edad: 19 años y más Humanos	6	Se seleccionan 4 artículos al leer el título y resumen y contener los términos necesarios

Rheumatoid arthritis AND oral dysbiosis	2011-2021 Publicaciones académicas (arbitradas) English Edad: 19 años y más Humanos	5	No se seleccionó ningún artículo al leer el título y resumen y no contener los términos necesarios o por duplicación de artículos ya enumerados
MeSH:Arthritis, Rheumatoid	2011-2021 English Publicaciones académicas arbitradas Humanos	217	Se seleccionan 1 artículo al leer el título y resumen y contener los términos necesarios

CINAHL			
Descriptores	Filtros aplicados	Resultados	Seleccionados
Rheumatoid arthritis AND oral microbiota	2011-2021 Publicaciones académicas (arbitradas) English Edad: 19 años y más Humanos	1	Se seleccionan 1 artículo al leer el título y resumen y contener los términos necesarios

Rheumatoid arthritis AND oral dysbiosis	2011-2021 Publicaciones académicas (arbitradas) English Edad: 19 años y más Humanos	1	Se seleccionan 1 artículo al leer el título y resumen y contener los términos necesarios
---	---	---	--

Búsqueda en racimo
Seleccionados
Se seleccionan 4 artículos al leer el título y resumen y contener los términos necesarios

Fuente: Elaboración propia

3.3 Proceso de selección de estudios

El proceso de selección de artículos ha sido realizado por 1 revisor, mediante la eliminación de todos los artículos duplicados, seguido de una lectura crítica del título de los artículos y como segundo paso se ha leído el resumen de cada artículo para asegurarse de su relevancia para el estudio. Después de esta etapa han sido descartados varios artículos por no cumplir con los criterios de inclusión/exclusión, y los que se seleccionaron cumplen todos los criterios de elegibilidad anteriormente establecidos.

3.4 Extracción de datos

Las variables relevantes para el estudio han sido recopiladas de cada uno de los artículos elegidos según el autor, lugar del estudio, tipo de muestra, método de evaluación de la muestra, edad de los pacientes, año de publicación, el tipo de estudio, el número de pacientes, que se analice la microbiota oral y la presencia de un grupo control.

3.5 Valoración de la calidad

Los artículos seleccionados para la realización de esta revisión fueron evaluados a través de la plataforma digital FLC 3.0, Fichas de Lectura Crítica mediante la cual se permite analizar la calidad metodológica y fiabilidad de los estudios científicos a través de una serie de preguntas que hay que responder.

La plataforma incluye instrumentos para la valoración de siete tipos de diseños diferentes (estudios de pruebas diagnósticas, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de caso-control, estudios de evaluación económica y series de casos) y en función del tipo de diseño/estudio se procedió a responder a una serie de preguntas acerca del tipo de diseño del estudio, objetivos del estudio, criterios de inclusión/exclusión, apartado de resultados y conclusiones del estudio, así como conflictos de intereses.

Tras responder a las preguntas, posteriormente, se determinó si el estudio presentaba una calidad alta, media o baja para proceder a la inclusión o exclusión de este. En función de si presentaba en el apartado de método un sí, parcialmente o no, se clasificaba en función de la calidad que presentaba, así como en el resto de áreas (pregunta de investigación, resultados, conclusiones, conflictos de intereses y validez externa) con la finalidad de obtener la calidad de cada artículo.

A continuación, después de pasar las diversas preguntas a los 15 artículos y comprobar la calidad, se seleccionaron aquellos que presentaron una calidad alta/media por lo que el total de artículos incluidos para el desarrollo de los objetivos son 13 artículos.

4. Resultados

Tras una búsqueda en las bases de datos PubMed, MEDLINE Complete y CINAHL, se identificaron 254 artículos en PubMed, 933 artículos en MEDLINE Complete, 13 artículos en CINAHL y 4 artículos en una búsqueda en rácido.

Después de aplicar los diferentes filtros: Artículos desde el 2011, publicaciones académicas arbitradas, realizadas en humanos, con pacientes de 19 años o más y finalmente artículos en inglés. Obtuvimos un total de 123 artículos en PubMed, 228 artículos en MEDLINE Complete, 2 artículos en CINAHL y 4 artículos en una búsqueda en rácido publicado entre 2011 y 2021.

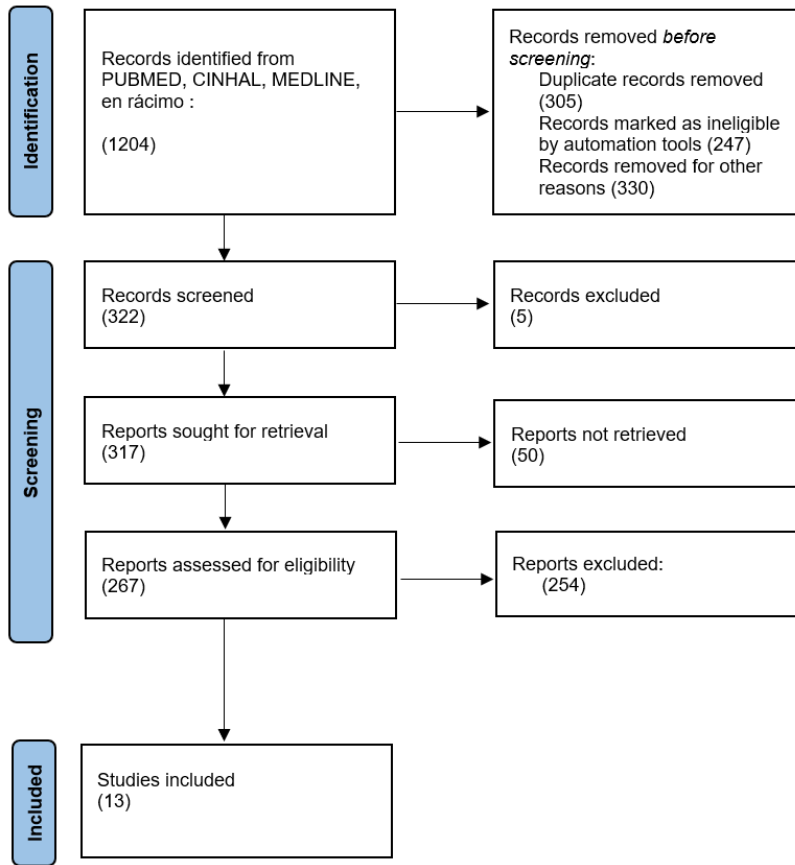
Tras una lectura crítica del título y resumen se descartaron diferentes artículos por no cumplir los criterios de elegibilidad y/o estar repetidos quedando 4 artículos de PubMed, 5 artículos en MEDLINE Complete, 2 artículos en CINAHL y 4 artículos en una búsqueda en rácido.

Por tanto, los estudios seleccionados fueron 15 artículos a los cuales se les pasó una escala para evaluar la calidad metodológica mediante las Fichas de Lectura Crítica, FLC 3.0.

Los resultados se corresponden con los artículos que han obtenido una calidad alta/media mediante la utilización de la plataforma 3.0 de Fichas de Lectura Crítica. Los 13 estudios incluidos en esta revisión sistemática teniendo en cuenta "la variable cronológica" fueron publicados entre 2012 y 2021 en diferentes países.

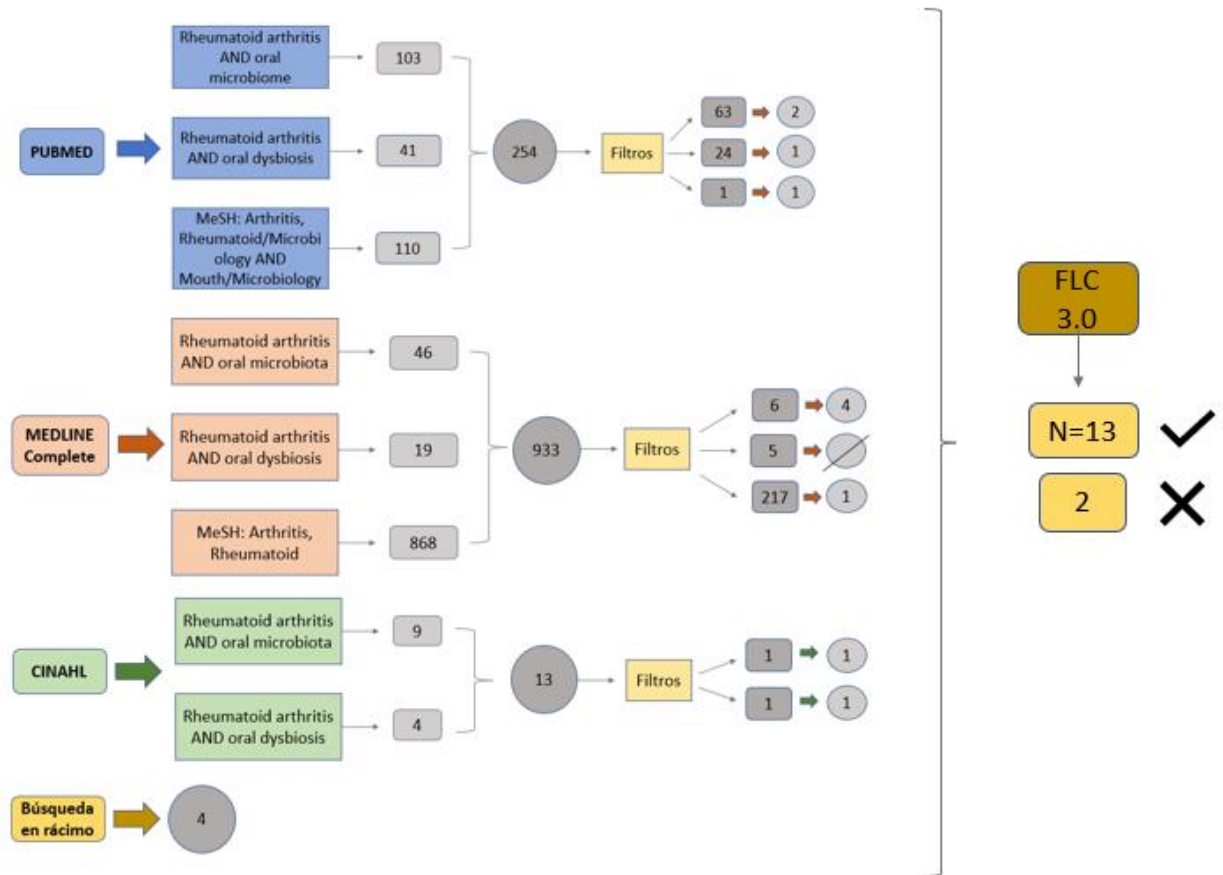
4.1 Selección de estudios. Flow chart

Tabla 6. Diagrama de flujo PRISMA



Fuente. Elaboración propia

Tabla 7. Diagrama de flujo general



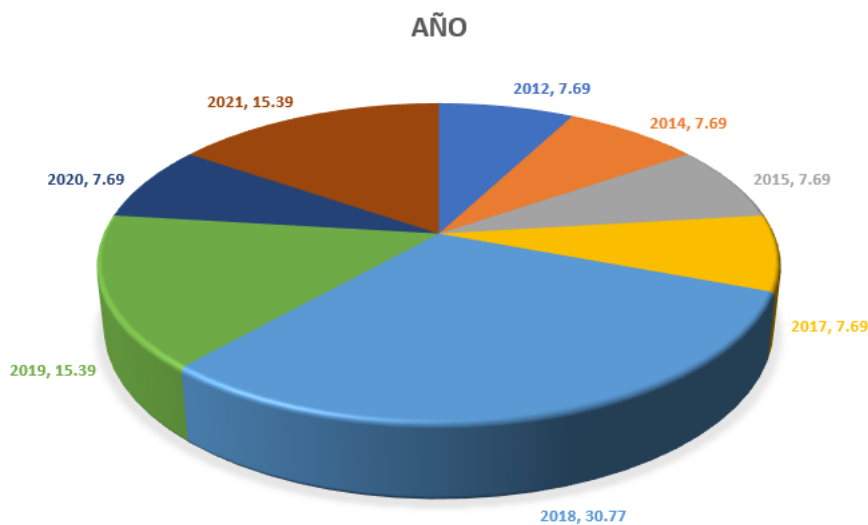
Fuente. Elaboración propia

4.2 Análisis de las características de los estudios revisados

4.2.1 Años de publicaciones y tipo de estudios

En la figura 1, podemos observar el año de publicación de los artículos que se han seleccionado para realizar esta revisión sistemática. Cabe destacar que el año en el que más estudios se publicaron de nuestra muestra fue en 2018.

Figura 1. Gráficos de los años de las publicaciones



Fuente: Elaboración propia

Se muestran los tipos de estudios que se han utilizado para la revisión sistemática, destacando que, de los 13 estudios, todos son de casos y controles (100%). Comprobamos el nivel de evidencia de todos los artículos mediante la plataforma digital Fichas de Lectura Crítica 3.0.

4.2.2 Características de los estudios incluidos

Tabla 8. Autores y año de publicación, país, muestra, casos, controles, número (Ca/Co), edad (Ca/Co), hombres % (Ca/Co), método de evaluación del microbioma

Autores y año de publicación	País	Muestra	Casos	Controles	Número (Ca/Co)	Edad (Ca/Co)	Hombres % (Ca/Co)	Método de evaluación del microbioma
Schmickler y cols. 2017 (52)	Alemania	Placa subgingival	AR	Sanos	168/168	58.4/56.8	18.45/39.28	X
Cheng y cols. 2020(53)	GB	Placa subgingival	ART	Sanos	X	X	X	Metagenomic shotgun sequencing
Lopez-Oliva y cols. 2018 (54)	GB	Placa subgingival	AR (NoP)	Sanos (NoP)	22/19	60/36	23/32	16S rRNA gene sequencing (V1-V3, V7-V9)
Correa y cols. 2019 (55)	Brasil	Placa dental	AR (NoP) AR (P)	Sanos (NoP) Sanos (P)	21/27 21/20	50/42.8 53/46.5	46.52/63.5 66/52	16S rRNA gene sequencing (V4)
Esberg y cols. 2021 (56)	Suiza	Saliva	ART	Sanos	61/59	58/57	24.6/25.4	16S rDNA (V3-V4)
Tong y cols. 2020 (57)	China	Saliva	AR	Sanos	27/23	51.1/49.5	41/43	16S rRNA gene sequencing (V3-V4)
Wolff y cols. 2014 (58)	Alemania	Biofilm subgingival Biofilm supragingival	ART	Sanos	22/22	51.7/51.9	32/X	q PCR
Scher y cols. 2012 (59)	EEUU	Biofilm subgingival	ART AR	Sanos Sanos	31/18 65/18	42.2/42.2 X	32/35 X	454 pyrosequencing
Mankia y cols. 2019 (60)	GB	Placa subgingival	ART	Sanos	26/32	54.4/49.4	46/41	Metagenomic Shotgun sequencing
Zhang y cols. 2015 (61)	China	Placa dental Saliva	ART AR	Sanos Sanos	54/51 47/69	X	X	Metagenomic Shotgun sequencing

Kroese y cols. 2021 (62)	Países Bajos	Placa subgingival Saliva Lengua	ART Pacientes de riesgo	Sanos	50/50 50/50	X	X	16 rDNA sequencing
Mikuls y cols. 2018 (63)	EEUU	Placa subgingival	AR	OR	287/330	59/60	65/61	16S rRNA sequencing (V1-V3)
Chen y cols. 2018 (64)	China	Saliva	AR	Sanos	110/155	56.65/49.96	18/52	16S rRNA sequencing (V1-V2)

Fuente: elaboración propia

4.3 Evaluación de las características de los estudios revisados

Los siguientes estudios se realizaron en diferentes países como Alemania, Gran Bretaña, Brazil, China, Suiza, Estados Unidos y los Países Bajos con un total de 2173 pacientes. Se comparó la microbiota oral de pacientes sanos o con riesgo de presentar artritis reumatoide con pacientes que presentan la enfermedad o que se encuentran en estadios tempranos de la enfermedad. Se tomaron muestras de la placa subgingival y supragingival, la saliva y la lengua. Para el método de evaluación del microbioma se usó el Metagenomic Shotgun sequencing, el 16 rDNA y 16S rRNA sequencing, el q PCR y el 454 pyrosequencing.

4.4 Síntesis de los resultados

4.4.1 Identificación de diferentes especies bacterianas con posible implicación con el desarrollo de la artritis reumatoide

Tabla 9. Artículos y Microbiota encontrada

Artículos	Microbiota
Schmickler y cols 2017 (52).	AR → Aumento <i>Porphyromonas gingivalis</i> y <i>Fusobacterium nucleatum</i> .
Cheng y cols 2020 (53).	Alto riesgo de padecer AR → Aumento de <i>Porphyromonas gingivalis</i> .

Lopez-oliva y cols 2018 (54).	AR → Aumento de <i>Cryobacterium curtus</i> .
Correa y cols 2019 (55).	Alto riesgo de padecer AR → Reducción del género <i>Defluviitaleaceae</i> y la especie <i>Neisseria oralis</i> y aumento de <i>Prevotella</i> .
Esberg y cols 2021 (56).	ART → Aumento de <i>Prevotella pleuritidis</i> , <i>Treponema denticola</i> , <i>Porphyromonas endodontalis</i> y <i>Filifactor alocis</i> y géneros <i>porphyromonas</i> y <i>fusobacterium</i> .
Tong y cols 2020 (57).	Alto riesgo de padecer AR → Reducción del género <i>Defluviitaleaceae</i> y la especie <i>Neisseria oralis</i> y aumento de <i>Prevotella</i> . Disminución de <i>Porphyromonas gingivalis</i> .
Wolff y cols 2014 (58).	AR → Aumento de <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (periodontitis).
Scher y cols 2012 (59).	AR → Aumento de <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (periodontitis).
Mankia y cols 2019 (60).	AR → Aumento de <i>Porphyromonas gingivalis</i> (periodontitis).
Zhang y cols 2015 (61).	AR → Disminución de <i>Haemophilus spp.</i> Aumento <i>Lactobacillus salivarius</i> .
Kroese y cols 2021 (62).	ART → Aumento de <i>Prevotella</i> y <i>Veillonella</i> .
Mikuls y cols 2018 (63).	AR → Aumento de <i>Porphyromonas gingivalis</i> (periodontitis).
Chen y cols 2018 (64).	ART → No aumento de <i>Porphyromonas gingivalis</i> .

Fuente: elaboración propia

Se encontraron niveles superiores de ciertas especies bacterianas como *Porphyromonas gingivalis* (52,60,63), *Fusobacterium nucleatum* (52), *Cryobacterium curtus* (54), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (58,59) y *Lactobacillus salivarius* (61) con respecto al grupo control sano. Además, se observó una disminución de *Haemophilus spp* (61) en comparación con el grupo control.

En los pacientes con AR temprana se encontró un aumento de *Prevotella pleuritidis* (56), *Treponema denticola* (56), *Porphyromonas endodontalis* (56), *Filifactor alocis* (56), y géneros *porphyromonas* (56), *fusobacterium* (56), *Prevotella* (62) y *Veillonella* (62). Sin embargo, no se encontraron diferencias en los niveles de *Porphyromonas gingivalis* (64).

En el grupo de pacientes con riesgo de padecer AR hubo un aumento en los niveles de especies del género *Prevotella* (55,57) y una reducción de los géneros *Defluviitaleaceae* (55,57) y la especie *Neisseria oralis* (55,57). Finalmente, en un estudio se observó un aumento de la *Porphyromonas gingivalis* (53) mientras que en otro estudio presentó una disminución de la *Porphyromonas gingivalis* (57).

4.4.2 Relación entre el mecanismo fisiopatológico y el riesgo de desarrollar artritis reumatoide

De los 13 estudios incluidos. 1 (55) analizó el posible mecanismo fisiopatológico de la microbiota con el desarrollo de la AR.

Para estudiar si la disbiosis anteriormente mencionada podría estar relacionada con una respuesta inflamatoria alterada, Correa y cols. midieron los niveles de citoquinas en muestras de saliva de los sujetos con AR y el grupo control sano. Los niveles de algunas citoquinas como IL-2, IL-6 e IFN- γ estaban aumentados en pacientes con AR en comparación con los sujetos control, ambos sin periodontitis. Los niveles de IL-33 y TNF- α se encontraron aumentados en todos los pacientes con AR, independientemente de si presentaban periodontitis o no. Sorprendentemente, los niveles de IL-17 (una citoquina relacionada en procesos autoinmunes) aumentaron en pacientes con AR que presentaban a la vez enfermedad periodontal comparado con el grupo control (55).

Los niveles aumentados de las citoquinas IL-6, IL-17 e IL-33 se correlacionaron positivamente con parámetros periodontales como la profundidad de sondaje y el número de dientes faltantes. Los niveles de IL-33 se correlacionaron positivamente con parámetros de la AR como el factor reumatoide y la proteína C reactiva (PCR), mientras que la IL-6 se correlacionó positivamente con la PCR y la VSG. Además, la presencia de especies relacionadas con la salud, como *Streptococcus*, *Rothia aeria* y *Actinomyces*, se correlacionó negativamente con las citoquinas IL-17 y TNF-alfa. En cambio, la presencia de especies patógenas, como *Selenomonas* y *Prevotella*, se correlacionaron con niveles elevados de citoquinas inflamatorias (IL-2, IL-6, IL-17, IL-33 y TNF-alfa) (55).

5. Discusión

Varios estudios realizados en la última década identificaron la estrecha relación entre la presencia de AR y un incremento en la cantidad de colonias de *Porphyromonas gingivalis* (58).

Sin embargo, ningún estudio pudo encontrar una fuerte asociación entre los niveles de *Porphyromonas gingivalis* y los títulos de ACPA, sino solamente con la presencia de periodontitis, una característica común en muchos pacientes con AR tanto de reciente comienzo como establecida (60,61,63). Incluso en un extenso estudio realizado en China que evaluó no solo la microbiota oral sino también la intestinal, no se observó un aumento significativo de *Porphyromonas gingivalis* comparando sujetos con AR de reciente comienzo sin tratamiento con controles sanos (64). Además, según otro estudio realizado en el mismo país por Zhang y cols. se distinguieron alteraciones en el microbioma intestinal, dental y de la saliva de pacientes con AR comparado con controles sanos (61). En particular, *Haemophilus spp* disminuyeron considerablemente en individuos con AR y se correlacionaron negativamente con los niveles de autoanticuerpos séricos, mientras que la prevalencia de *Lactobacillus salivarius* aumentó en individuos con AR muy activa (59).

En un estudio realizado por Schmickler y cols. se encontró una tendencia a concentraciones más altas de *Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum* en pacientes con AR positivos para anti-CCP, pero la importancia de las bacterias patógenas periodontales y los parámetros reumatoides en la interrelación entre la periodontitis y la AR sigue sin estar clara (50). Sin embargo, en un estudio más reciente, realizado por Cheng y cols. en el 2020 se observó que las personas en riesgo anti-CCP positivas tenían microbiomas subgingivales disbióticos y una mayor abundancia de *Porphyromonas gingivalis* en comparación con los controles. Y esto apoya la hipótesis de que el microbioma oral y específicamente las *Porphyromonas gingivalis* son importantes en el inicio de la AR (51).

Otra bacteria propuesta en la patogénesis de la AR es *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (57). Diversos estudios han mostrado un aumento en los niveles de este microorganismo en la mucosa subgingival de pacientes con AR (57). Como se ha mencionado previamente en el caso de *Porphyromonas gingivalis*, este aumento también se ha relacionado principalmente a la presencia de periodontitis en los pacientes con AR, no logrando reproducir estos hallazgos al considerar pacientes con AR sin enfermedad periodontal (56).

En el siguiente estudio, independientemente del estado periodontal, los pacientes con ART tenían niveles mayores de *Prevotella pleuritidis*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas endodontalis* y *Filifactor alocis* y en los géneros *porphyromonas* y *fusobacterium* (56). Los resultados respaldan una alteración de la microbiota oral ya en pacientes con ART en comparación con controles sanos y destacan un panel de bacterias orales que pueden ser útiles en la evaluación del riesgo de ART tanto en personas sanas como en personas con afectación periodontal (56).

Se sabe que las personas con riesgo de AR pueden pasar por diferentes fases de progresión de la enfermedad. En uno de los estudios se observó que en las etapas “preclínicas”, la diversidad microbiana salival se reducía significativamente en pacientes con AR en comparación con los individuos sanos (57). A diferencia de los pacientes sanos, los individuos con elevado riesgo de padecer AR mostraron una reducción en los niveles de bacterias del género

Defluviitaleaceae y la especie *Neisseria oralis*, pero una expansión de *Prevotella* (55,57). Inesperadamente, la abundancia relativa de *Porphyromonas gingivalis*, reportada como patógenos oportunistas para el desarrollo de la AR, disminuyó significativamente en individuos de alto riesgo (57). Contrariamente con un estudio realizado por Cheng y cols en el que se vió un aumento de la abundancia de dicha bacteria (53).

En un estudio realizado por Kroese, y cols, se observó un aumento de *Prevotella* y *Veillonella* en la saliva de los pacientes con ART comparado con pacientes sanos (62).

Finalmente Lopez-Oliva y cols. no observaron una diferencia significativa en los niveles de *Porphyromonas gingivalis*, entre individuos con AR y pacientes sanos. En contraste los pacientes con AR mostraron significativamente mayor número de colonias de *Cryptobacterium curtus* comparado con los grupos control (54).

La presencia de *Porphyromonas gingivalis* en la placa dental subgingival, así como en el líquido sinovial, ha suscitado interés por parte de la comunidad científica con el fin de conocer el papel de la misma ya sea en el inicio o el mantenimiento de la inflamación crónica (38). Varios estudios han encontrado correlaciones directas entre los niveles de actividad de la AR y los títulos de anticuerpos séricos contra este microorganismo (67). La inoculación oral con *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella nigrescens* agravó la severidad de la artritis en un modelo experimental con ratones al modificar la respuesta inmune, aumentando la producción de IL-17 y la inducción de respuesta de tipo Th17 (67).

Estas bacterias presentaron la capacidad para modular el sistema inmunitario incluyendo la inhibición de interleuquinas antiinflamatorias y la expresión de una enzima con actividad aminodeaminasa que convierte la arginina C-terminal en una proteína citrulinada muy similar a la implicada en la etiología de la artritis reumatoide (38).

En una reciente revisión acerca del rol de *Porphyromonas gingivalis* en la AR, se concluye que si bien hay varios trabajos que demuestran el aumento de

esta bacteria en pacientes con AR, la misma está fuertemente ligada a la presencia concomitante de periodontitis (64). Si bien existe una hipótesis a partir de un estudio en ratas que postula que la *Porphyromonas gingivalis* podría expresar una proteína capaz de citrulinizar diferentes péptidos, la misma todavía no ha podido ser reproducida in vivo (63).

Otra bacteria propuesta en la patogénesis de la AR es *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Sin embargo, a diferencia de *Porphyromonas gingivalis*, este microorganismo mostró en estudios in vivo inducir la citrulinización celular mediante la activación de enzimas como la arginindeaminasa en neutrófilos humanos (38). Esta activación está mediada por la Leucotoxina A, una toxina específica de la bacteria que se liga a la superficie de los neutrófilos desencadenando la citrulinización (70,71), por lo que, al menos en un grupo de pacientes, podría jugar un rol en el desarrollo de la patología (38).

Probablemente los hallazgos más relevantes en la microbiota oral sean los encontrados al comparar pacientes con AR y controles, en ambos grupos sin periodontitis (38). Debido a que ha sido demostrada la capacidad de la *Porphyromonas gingivalis* de degradar la arginina mediante la arginina deaminasa, aumentando la producción de citrulina y la inducción de ACPA, los autores sugieren un posible rol de este microorganismo en la génesis de la AR (38).

Un estudio realizado en Brasil comparó pacientes con AR de reciente comienzo con enfermedad periodontal con pacientes con AR sin periodontitis (38). En este caso, los pacientes con periodontitis mostraron aumento de colonias de *Parviromonas micra* y de las ya mencionadas *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (38). En contraste, los pacientes con AR sin periodontitis mostraron aumentos significativos de distintas especies de *Prevotella* (55).

Se observó un cambio característico en la composición de los microbios salivales en individuos con alto riesgo de AR, lo que sugiere que la disbiosis en la microbiota oral ocurre en la etapa “preclínica” de la AR y se correlaciona con características autoinmunes sistémicas (57,62).

Si bien existe una gran heterogeneidad en los estudios que han evaluado la microbiota subgingival en pacientes con AR, hoy sabemos que existen diferentes patrones de composición que no solo dependen de la presencia de la enfermedad, sino fundamentalmente del estatus de salud periodontal de los pacientes, lo que lleva a que exista predominancia de determinadas especies sobre otras (38).

6. Conclusiones

A partir de los resultados obtenidos en el presente trabajo señalamos las siguientes conclusiones :

1. No se encontró evidencia suficiente para poder relacionar a los microorganismos periodontopatógenos y su papel en el desarrollo de la artritis reumatoide.
2. Se han encontrado diferentes especies periodontopatógenas que contribuyen a la inflamación sistémica del organismo pero su mecanismo fisiopatológico todavía no está claro.
3. No se ha encontrado evidencia clara que permita discernir si la periodontitis puede suponer un factor de riesgo para desarrollar artritis reumatoide.
4. Son necesarios nuevos estudios que permitan ahondar en el mecanismo fisiopatológico de estas bacterias y como contribuyen al desarrollo de diferentes enfermedades sistémicas.

7. Bibliografía

1. Liu X, Zou Q, Zeng B, Fang Y, Wei H. Analysis of fecal lactobacillus community structure in patients with early rheumatoid arthritis. *Current Microbiology*. 2013 Aug;67(2):170–6.
2. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis.
3. Wells PM, Williams FMK, Matey-Hernandez ML, Menni C, Steves CJ. 'RA and the microbiome: do host genetic factors provide the link? Vol. 99, *Journal of Autoimmunity*. Academic Press; 2019. p. 104–15.
4. Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. Vol. 173, *American Journal of Pathology*. American Society for Investigative Pathology Inc.; 2008. p. 600–9.
5. Tellefsen S, Morthen MK, Richards SM, Lieberman SM, Darabad RR, Kam WR, et al. Sex effects on gene expression in lacrimal glands of mouse models of Sjögren syndrome. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2018 Nov 1;59(13):5599–614.
6. Rheumatoid arthritis a review and suggested dental care considerations.
7. da Cunha SC, Viana R, Nogueira B, Duarte ÂP, Cavalcanti B, Vasconcelos E, et al. Analysis of helkimo and craniomandibular indexes for temporomandibular disorder diagnosis on rheumatoid arthritis patients Summary INTRODUCTION AND LITERATURE REVIEW [Internet]. Vol. 73, *BRAZILIAN JOURNAL OF OTORHINOLARYNGOLOGY*. Available from: <http://www.rborl.org.br/http://www.rborl.org.br/>
8. Cojocar M, Mihaela COJOCARU I, Silosi I, Doina VRABIE C, Tanasescu R. *Maedica-a Journal of Clinical Medicine Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis*. Vol. 5, 286 *Maedica A Journal of Clinical Medicine*. 2010.
9. Author C, Smolen JS, Author F, Smolen Order of Authors JS, Aletaha D, McInnes I, et al. Elsevier Editorial System(tm) for The Lancet Manuscript Draft Manuscript Number: Title: Rheumatoid Arthritis Article Type: Invited Seminar Seminar: Rheumatoid Arthritis.
10. Xu B, Lin J. Characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis in the United States: An NHANES analysis. *PeerJ*. 2017;2017(11).
11. Weyand CM, Yang Z, Goronzy JJ. T-cell aging in rheumatoid arthritis. Vol. 26, *Current Opinion in Rheumatology*. 2014. p. 93–100.

12. Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin J il. Smoking and rheumatoid arthritis. Vol. 15, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2014. p. 22279–95.
13. Fischman D. Bilirubin as a Protective Factor for Rheumatoid Arthritis: An NHANES Study of 2003 - 2006 Data. Journal of Clinical Medicine Research. 2010;
14. Kopp S, Alstergren P, Ernestam S, Nordahl S, Bratt J. Interleukin-1 β influences the effect of infliximab on temporomandibular joint pain in rheumatoid arthritis. Scandinavian Journal of Rheumatology. 2006 May 1;35(3):182–8.
15. Nordahl S, Alstergren P, Appelgren A, Appelgren B, Eliasson S, Kopp S. Pain, tenderness, mandibular mobility, and anterior open bite in relation to radiographic erosions in temporomandibular joint disease. Acta Odontologica Scandinavica. 1997;55(1):18–22.
16. Rheumatoid arthritis pathophysiology and implications for therapy.
17. Culshaw S, McInnes IB, Liew FY. What can the periodontal community learn from the pathophysiology of rheumatoid arthritis? In: Journal of Clinical Periodontology. 2011. p. 106–13.
18. Magalhães R, Stiehl P, Morawietz L, Berek C, Krenn V. Morphological and molecular pathology of the B cell response in synovitis of rheumatoid arthritis. Vol. 441, Virchows Archiv. 2002. p. 415–27.
19. Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, Taylor JJ. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. Vol. 149, Clinical and Experimental Immunology. 2007. p. 217–25.
20. Bessa-Nogueira R v., Vasconcelos BC do E, Duarte AP, Góes PSA, Bezerra TP. Targeted Assessment of the Temporomandibular Joint in Patients With Rheumatoid Arthritis. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2008 Sep;66(9):1804–11.
21. Delantoni A, Spyropoulou E, Chatzigiannis J, Papademitriou P. Sole radiographic expression of rheumatoid arthritis in the temporomandibular joints: a case report. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology. 2006 Oct;102(4).
22. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. Vol. 21, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. 2007. p. 907–27.
23. Helenius LMJ, Tervahartiala P, Helenius I, Al-Sukhun J, Kivisaari L, Suuronen R, et al. Clinical, radiographic and MRI findings of the



- temporomandibular joint in patients with different rheumatic diseases. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2006 Nov;35(11):983–9.
24. Atsü SS, Ayhan-Ardic F. Temporomandibular disorders seen in rheumatology practices: A review. Vol. 26, *Rheumatology International*. 2006. p. 781–7.
 25. Russell SL, Reisine S. Investigation of xerostomia in patients with rheumatoid arthritis. *J Am Dent Assoc*. 1998;129(6):733–9.
 26. Xerostomia etiology recognition and treatment.
 27. W E R UR, Gleissner C, O R I N Dehne FL, Michel A, Willershausen-zonnchen B, Bolten WW. RISK FOR PERIODONTAL DISEASE IN PATIENTS WITH LONGSTANDING RHEUMATOID ARTHRITIS. Vol. 40.
 28. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. Vol. 45, *Primary Care - Clinics in Office Practice*. W.B. Saunders; 2018. p. 237–55.
 29. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Vol. 62, *Arthritis and Rheumatism*. John Wiley and Sons Inc.; 2010. p. 2569–81.
 30. Farheen K, Agarwal SK. Assessment of Disease Activity and Treatment Outcomes in Rheumatoid Arthritis [Internet]. Vol. 17, *JMCP Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy*. Available from: www.amcp.org
 31. Bykerk VP, Schoels MM. Treatment strategies for early rheumatoid arthritis. Vol. 25, *Current Opinion in Rheumatology*. 2013. p. 375–83.
 32. Aggarwal R, Liao K, Nair R, Ringold S, Costenbader KH. Anticitrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. Vol. 61, *Arthritis Care and Research*. 2009. p. 1472–83.
 33. Saag KG, Gim GT, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Vol. 59, *Arthritis Care and Research*. 2008. p. 762–84.
 34. Wilsdon TD, Hill CL. Managing the drug treatment of rheumatoid arthritis. *Australian Prescriber*. 2017;40(2):51–8.

35. Movasat Hajkhan A, Turrión Nieves A, Bohorquez Heras C, Pérez Gómez A. Tratamiento de la artritis reumatoide. *Medicine (Spain)*. 2017 Mar 1;12(28):1626–38.
36. MANEJO DONTOLÓGICO DEL PACIENTE REUMÁTICO.
37. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2010;62(9):2662–72.
38. Alle G, Alvarado RN, Tobar Jaramillo MA, Rosa JE, Soriano Guppy ER, Ubogui J, et al. Artritis reumatoide A Psoriasis 76. Consideraciones para el manejo de la psoriasis con drogas biológicas e inmunosupresoras durante la pandemia por COVID-19. Visión integral desde una institución Artritis reumatoide A 85. Microbiota y artritis reumatoidea: donde estamos y hacia dónde vamos Transición de pediatría a la atención de la medicina del adulto: ¿cuándo y cómo? 12.º congreso internacional de Autoinmunidad comité Asesor editorial.
39. Toes R, Pisetsky DS. Pathogenic effector functions of ACPA: Where do we stand? Vol. 78, *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group; 2019. p. 716–21.
40. R E S U M E N.
41. Shi J, van de Stadt LA, Levarht EWN, Huizinga TWJ, Hamann D, van Schaardenburg D, et al. Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(4):780–3.
42. Pratt AG, Isaacs JD. Seronegative rheumatoid arthritis: Pathogenetic and therapeutic aspects. Vol. 28, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. Bailliere Tindall Ltd; 2014. p. 651–9.
43. Castor CW. The Microscopic Structure of Normal Human Synovial Tissue.
44. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis.
45. Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: Key effector cells in rheumatoid arthritis. Vol. 233, *Immunological Reviews*. 2010. p. 233–55.
46. Sánchez-Ramón S, López-Longo FJ, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatología Clínica*. 2010;6(SUPPL. 3).

47. Karmakar S, Kay J, Gravallesse EM. Bone Damage in rheumatoid arthritis: Mechanistic insights and approaches to prevention. Vol. 36, Rheumatic Disease Clinics of North America. 2010. p. 385–404.
48. Malemud CJ. Intracellular Signaling Pathways in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical & Cellular Immunology*. 2013;04(04).
49. Carmona L. Epidemiología de la artritis reumatoide. Vol. 29, *Rev Esp Reumatol*. 2002.
50. Chu XJ, Cao NW, Zhou HY, Meng X, Guo B, Zhang HY, et al. The oral and gut microbiome in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. Vol. 60, *Rheumatology (United Kingdom)*. Oxford University Press; 2021. p. 1054–66.
51. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. Vol. 6, *PLoS Medicine*. 2009.
52. Schmickler J, Rupprecht A, Patschan S, Patschan D, Müller GA, Haak R, et al. Cross-Sectional Evaluation of Periodontal Status and Microbiologic and Rheumatoid Parameters in a Large Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis. *Journal of Periodontology*. 2017 Apr;88(4):368–79.
53. Cheng Z, Do T, Mankia K, Meade J, Hunt L, Clerehugh V, et al. Dysbiosis in the oral microbiomes of anti-CCP positive individuals at risk of developing rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021 Feb 1;80(2):162–8.
54. Lopez-Oliva I, Paropkari AD, Saraswat S, Serban S, Yonel Z, Sharma P, et al. Dysbiotic Subgingival Microbial Communities in Periodontally Healthy Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2018 Jul 1;70(7):1008–13.
55. Corrêa JD, Fernandes GR, Calderaro DC, Mendonça SMS, Silva JM, Albiero ML, et al. Oral microbial dysbiosis linked to worsened periodontal condition in rheumatoid arthritis patients. *Scientific Reports*. 2019 Dec 1;9(1).
56. Esberg A, Johansson L, Johansson I, Dahlqvist SR. Oral microbiota identifies patients in early onset rheumatoid arthritis. *Microorganisms*. 2021 Aug 1;9(8).
57. Tong Y, Zheng L, Qing P, Zhao H, Li Y, Su L, et al. Oral Microbiota Perturbations Are Linked to High Risk for Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020 Jan 22;9.
58. Wolff B, Berger T, Frese C, Max R, Blank N, Lorenz HM, et al. Oral status in patients with early rheumatoid arthritis: A prospective, case-



- control study. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2014 Mar;53(3):526–31.
59. Scher JU, Ubeda C, Equinda M, Khanin R, Buischi Y, Viale A, et al. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2012 Oct;64(10):3083–94.
 60. Mankia K, Cheng Z, Do T, Hunt L, Meade J, Kang J, et al. Prevalence of Periodontal Disease and Periodontopathic Bacteria in Anti-Cyclic Citrullinated Protein Antibody-Positive At-Risk Adults Without Arthritis. *JAMA Netw Open*. 2019 Jun 5;2(6):e195394.
 61. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nature Medicine*. 2015 Aug 8;21(8):895–905.
 62. Kroese JM, Brandt BW, Buijs MJ, Crielaard W, Lobbezoo F, Loos BG, et al. Differences in the Oral Microbiome in Patients With Early Rheumatoid Arthritis and Individuals at Risk of Rheumatoid Arthritis Compared to Healthy Individuals. *Arthritis and Rheumatology*. 2021 Nov 1;73(11):1986–93.
 63. Mikuls TR, Walker C, Qiu F, Yu F, Thiele GM, Alfant B, et al. The subgingival microbiome in patients with established rheumatoid arthritis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2018 Jul 1;57(7):1162–72.
 64. Chen B, Zhao Y, Li S, Yang L, Wang H, Wang T, et al. Variations in oral microbiome profiles in rheumatoid arthritis and osteoarthritis with potential biomarkers for arthritis screening. *Scientific Reports*. 2018 Dec 1;8(1).
 65. Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013 Nov 5;2.
 66. König MF. The microbiome in autoimmune rheumatic disease. Vol. 34, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. Bailliere Tindall Ltd; 2020.
 67. Horta-Baas G, Romero-Figueroa MDS, Montiel-Jarquín AJ, Pizano-Zárata ML, García-Mena J, Ramírez-Durán N. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Vol. 2017, *Journal of Immunology Research*. Hindawi Limited; 2017.
 68. de Aquino SG, Abdollahi-Roodsaz S, Koenders MI, van de Loo FAJ, Pruijn GJM, Marijnissen RJ, et al. Periodontal Pathogens Directly Promote Autoimmune Experimental Arthritis by Inducing a TLR2-



and IL-1–Driven Th17 Response. *The Journal of Immunology*. 2014 May 1;192(9):4103–11.

69. Gómez-Bañuelos E, Mukherjee A, Darrah E, Andrade F. Rheumatoid arthritis-associated mechanisms of porphyromonas gingivalis and aggregatibacter actinomycetemcomitans. Vol. 8, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2019.
70. Åberg CH, Kelk P, Johansson A. Aggregatibacter actinomycetemcomitans: Virulence of its leukotoxin and association with aggressive periodontitis. Vol. 6, *Virulence*. Landes Bioscience; 2015. p. 188–95.
71. König MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K, et al. Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Science Translational Medicine*. 2016 Dec 14;8(369).

ANEXOS

Anexo 1. Criterios incluidos para revisiones sistemáticas

Áreas	Criterios
Área 1. Referencias	1.1. Cita bibliográfica completa. 1.2. Cita bibliográfica abreviada.
Área 2. Descripción del estudio	2.1. Especifica el diseño del estudio. 2.2. Describe los objetivos del estudio. 2.3. Describe la localización y periodo de realización del estudio.
Área 3. Pregunta de investigación	3.1. Indica la población, intervención, comparación y resultados de la revisión. 3.2. ¿La revisión sistemática se basa en una pregunta de investigación claramente definida?
Área 4. Método	4.1. Indica el tipo de diseño de los estudios incluidos en la revisión. 4.2. ¿Son los criterios de inclusión y exclusión adecuados para responder a la pregunta planteada? 4.3. ¿La búsqueda bibliográfica es suficientemente exhaustiva y rigurosa? 4.4. ¿La calidad de los estudios se evalúa de forma apropiada? Describe el método empleado para la evaluación de la calidad de los estudios. 4.5. ¿La extracción de datos se realiza de forma rigurosa? 4.6. ¿La metodología de la revisión ha permitido minimizar los sesgos?
Área 5. Resultados	5.1. ¿Se indica el número de estudios y de pacientes/participantes incluidos en la revisión sistemática evaluada? Anota el número de estudios incluidos y el número de participantes. 5.2. ¿Se especifican los resultados principales? Anótalos. 5.3. ¿Son precisos los resultados clínicos hallados en la revisión? 5.4. ¿Los resultados están correctamente sintetizados y descritos?
Área 6. Conclusiones	6.1. Anota las conclusiones del estudio 6.2. ¿Las conclusiones están justificadas?
Área 7. Conflicto de intereses	7. ¿Está bien descrita la existencia o ausencia de conflicto de intereses? Si consta, especifica la fuente de financiación.
Área 8. Validez externa	8. ¿Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan?
Área 9. Evaluación de la calidad del estudio	9.1. Evaluación de la calidad del estudio. 9.2. Anota tus comentarios sobre la lectura crítica.
Área 10. Tabla de evidencia	

Anexo 2. Criterios incluidos para ensayos clínicos

Áreas	Criterios
Área 1. Referencias	1.1. Cita bibliográfica completa. 1.2. Cita bibliográfica abreviada.
Área 2. Descripción del estudio	2.1. Especifica el diseño del estudio. 2.2. Describe los objetivos del estudio. 2.3. Describe la localización y periodo de realización del estudio.
Área 3. Pregunta de investigación	3.1. Indica la población, intervención, comparación, resultados analizados, tiempo de seguimiento del ensayo. 3.2. ¿El ensayo se basa en una pregunta de investigación claramente definida?
Área 4. Método	4.1. ¿Son los criterios de inclusión y exclusión adecuados para responder a la pregunta planteada? 4.2. Indica el número de participantes / grupo. 4.3. ¿Se hizo una estimación del tamaño de la muestra? 4.4. ¿Está bien descrita la intervención realizada en el grupo experimental? Descríbela. 4.5. ¿Está bien descrita la intervención realizada en el grupo control? Descríbela. 4.6. ¿La aleatorización está bien realizada? 4.7. ¿El ocultamiento de la secuencia de asignación se realizó de forma adecuada? 4.8. ¿El enmascaramiento del personal sanitario, de los participantes y del personal que evaluó los resultados se realizó de forma adecuada? 4.9. ¿Se produjeron pérdidas post-aleatorización? En caso afirmativo, anota número/grupo y las causas. 4.10. ¿El análisis estadístico es adecuado? 4.11. ¿El método del estudio ha permitido minimizar los sesgos?
Área 5. Resultados	5.1.1. ¿Se especifican los efectos clínicos beneficiosos de la intervención evaluada? Anota su magnitud y significación estadística. 5.2.1. ¿Se describen los efectos adversos? En caso afirmativo, anótalos. 5.3. ¿Los resultados están correctamente sintetizados y descritos?
Área 6. Conclusiones	6.1. Anota las conclusiones del estudio. 6.2. ¿Las conclusiones están justificadas?
Área 7. Conflicto de intereses	7. ¿Está bien descrita la existencia o ausencia de conflicto de intereses? Si consta, especifica la fuente de financiación.
Área 8. Validez externa	8. ¿Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan?
Área 9. Evaluación de la calidad del estudio	9.1. Evaluación de la calidad del estudio 9.2. Anota tus comentarios sobre la lectura crítica
Área 10. Tabla de evidencia	

Anexo 3. Valoración de la calidad metodológica del estudio

Esta es la tabla resumen para la valoración de la calidad metodológica del estudio. Teniendo en cuenta tus respuestas a las 6 áreas que aparecen en esta pantalla, valora la calidad de la evidencia aportada por el estudio que has analizado.

Pregunta investigación	Sí	No	Parcialmente	Sin información
¿El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida?				
Método	Sí	No	Parcialmente	Sin información
¿El método del estudio ha permitido minimizar los sesgos?				
Resultados	Sí	No	Parcialmente	Sin información
¿Los resultados están correctamente sintetizados y descritos?				
Conclusiones	Sí	No	Parcialmente	Sin información
¿Las conclusiones están justificadas?				
Conflicto de intereses	Sí	No	Parcialmente	Sin información
¿Está bien descrita la existencia o ausencia de conflicto de intereses?				
Validez externa	Sí	No	Parcialmente	Sin información
¿Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan?				

A modo de orientación, considera las siguientes sugerencias.

	Método SÍ	Método PARCIALMENTE	Método NO
Mayoría resto criterios SÍ	Calidad Alta	Calidad Media	Calidad Baja
Mayoría resto criterios PARCIALMENTE	Calidad Media	Calidad Media	Calidad Baja
Mayoría resto criterios NO	Calidad Baja	Calidad Baja	Calidad Baja

Anexo 4. Check list PRISMA

Sección y Tema	Artículo #	Elemento de la lista de verificación	Ubicación donde se reporta el artículo
TÍTULO			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática.	Pag. 1
RESUMEN			
Resumen	2	Consulte la lista de verificación de resúmenes de PRISMA 2020.	Pag. 8
INTRODUCCIÓN			
Razón fundamental	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	Pag. 26
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o preguntas que aborda la revisión.	Pag. 27
MÉTODOS			
Criterio de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión para la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	Pag. 28
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencia y otras fuentes buscadas o consultadas para identificar estudios. Especifique la fecha en que se buscó o consultó por última vez cada fuente.	Pag. 30
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas para todas las bases de datos, registros y sitios web, incluidos los filtros y límites utilizados.	Pag. 31
Proceso de selección	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumplió con los criterios de inclusión de la revisión, incluidos cuántos revisores revisaron cada registro y cada informe recuperado, si trabajaron de forma independiente y, si corresponde, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	Pag. 34
Proceso de recopilación de datos	9	Especifique los métodos utilizados para recopilar datos de los informes, incluidos cuántos revisores recopilaron datos de cada informe, si trabajaron de forma independiente, cualquier proceso para obtener o confirmar datos de los investigadores del estudio y, si corresponde, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	Pag. 34
Elementos de datos	10a	Enumere y defina todos los resultados para los cuales se buscaron datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio de resultado en cada estudio (p. ej., para todas las medidas, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir qué resultados recopilar.	-
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (p. ej., características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa cualquier suposición hecha sobre cualquier información faltante o poco clara.	-
Evaluación del riesgo de sesgo del estudio	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos, incluidos los detalles de las herramientas utilizadas, cuántos revisores evaluaron cada estudio y si trabajaron de forma independiente y, si corresponde, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	Pag. 34
Medidas de efecto	12	Especifique para cada resultado la(s) medida(s) del efecto (p. ej., cociente de riesgos, diferencia de medias) utilizada en la síntesis o presentación de los resultados.	-
Métodos de síntesis	13a	Describa los procesos utilizados para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (p. ej., tabular las características de la intervención del estudio y compararlas con los grupos planificados para cada síntesis (Item #5)).	-
	13b	Describa los métodos necesarios para preparar los datos para su presentación o síntesis, como el manejo de estadísticas de resumen faltantes o conversiones de datos.	-
	13c	Describa cualquier método utilizado para tabular o mostrar visualmente los resultados de estudios y síntesis individuales.	-
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique la(s) elección(es). Si se realizó un metanálisis, describa los	-

Sección y Tema	Artículo #	Elemento de la lista de verificación	Ubicación donde se reporta el artículo
		modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística y los paquetes de software utilizados.	
	13e	Describa cualquier método utilizado para explorar las posibles causas de la heterogeneidad entre los resultados del estudio (p. ej., análisis de subgrupos, metaregresión).	-
	13f	Describa cualquier análisis de sensibilidad realizado para evaluar la solidez de los resultados sintetizados.	Pag. 34
Evaluación del sesgo de notificación	14	Describa cualquier método utilizado para evaluar el riesgo de sesgo debido a la falta de resultados en una síntesis (que surge de los sesgos de notificación).	Pag. 34
Evaluación de certeza	15	Describa cualquier método utilizado para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de evidencia para un resultado.	Pag. 34
RESULTADOS			
Selección de estudios	16a	Describa los resultados del proceso de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo.	Pag. 36
	16b	Cite los estudios que podrían parecer cumplir con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	-
Características del estudio	17	Citar cada estudio incluido y presentar sus características.	Pag. 39
Riesgo de sesgo en los estudios	18	Presentar evaluaciones del riesgo de sesgo para cada estudio incluido.	-
Resultados de estudios individuales	19	Para todos los resultados, presente, para cada estudio: (a) estadísticas resumidas para cada grupo (cuando corresponda) y (b) una estimación del efecto y su precisión (p. ej., intervalo de confianza/creíble), idealmente utilizando tablas o gráficos estructurados.	Pag. 40
Resultados de síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	-
	20b	Presentar los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se realizó un metanálisis, presente para cada estimación resumida y su precisión (p. ej., intervalo de confianza/creíble) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si compara grupos, describa la dirección del efecto.	-
	20c	Presentar los resultados de todas las investigaciones de las posibles causas de la heterogeneidad entre los resultados del estudio.	-
	20 días	Presentar los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la solidez de los resultados sintetizados.	-
Reportar sesgos	21	Presentar evaluaciones del riesgo de sesgo debido a la falta de resultados (debido a sesgos de notificación) para cada síntesis evaluada.	-
Certeza de la evidencia	22	Presentar evaluaciones de certeza (o confianza) en el cuerpo de evidencia para cada resultado evaluado.	-
DISCUSIÓN			
Discusión	23a	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas.	Pag. 43
	23b	Discutir cualquier limitación de la evidencia incluida en la revisión.	-
	23c	Discutir cualquier limitación de los procesos de revisión utilizados.	-
	23d	Discutir las implicaciones de los resultados para la práctica, la política y la investigación futura.	Pag. 45
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y	24a	Proporcione información de registro para la revisión, incluidos el nombre y el número de registro, o indique que la revisión no se registró.	-



Sección y Tema	Artículo #	Elemento de la lista de verificación	Ubicación donde se reporta el artículo
<u>protocolo</u>	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo de revisión, o indique que no se elaboró un protocolo.	-
	24c	Describa y explique cualquier modificación a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	-
<u>Apoyo</u>	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	-
<u>Conflicto de intereses</u>	26	Declarar cualquier conflicto de intereses de los revisores.	-
Disponibilidad de datos, código y otros materiales.	27	Indique cuáles de los siguientes están disponibles públicamente y dónde se pueden encontrar: formularios de recopilación de datos de plantilla; datos extraídos de los estudios incluidos; datos utilizados para todos los análisis; código analítico; cualquier otro material utilizado en la revisión.	-

MICROBIOTA ORAL Y ARTRITIS REUMATOIDE. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Kenza El Alaoui (1), Javier Roig Arcos (1)

1. Facultad de Ciencias de la salud, Universidad Europea de Valencia, Valencia, Spain|

MICROBIOTA ORAL Y ARTRITIS REUMATOIDE

Palabras clave : Artritis reumatoide, disbiosis oral, microbiología oral, microbioma oral.

Resumen

Introducción : La infección más reconocida en la patogenia de la AR es la periodontitis, causada frecuentemente por *Porphyromonas gingivalis*, una bacteria particularmente interesante, ya que puede inducir la citrulinización local de proteínas, con posterior activación de una respuesta inmune y producción de anticuerpos frente a estos. No obstante, existen otros microorganismos orales que podrían tener un rol en el desarrollo de la artritis reumatoide. Este trabajo tiene como objetivo analizar la relación entre microorganismos periodontopatógenos y su rol en el desarrollo de la artritis reumatoide así como analizar el mecanismo de acción implicado en la aparición de dicha enfermedad.

Material y métodos : Revisión sistemática mediante el análisis de casos y controles desde las bases de datos de Pubmed, MEDLINE Complete, CINAHL y búsqueda en ráncimo. A través de los MeSH y términos libres, combinados con los booleanos pertinentes, se seleccionaron aquellos estudios publicados desde 2012 hasta 2021 con terminología adaptada al inglés y español, y bajo unos criterios de elegibilidad acordes a los objetivos planteados.

Resultados : Se seleccionaron un total de 15 artículos, de los cuales se usaron 13 para su análisis (N=13), tras evaluar su calidad metodológica mediante la plataforma digital FLC 3.0, con una calidad media/alta.

Conclusiones : No se correlacionaron microorganismos orales específicos con el desarrollo de la artritis reumatoide y su mecanismo de acción no queda del todo claro.

1 **Introducción**

2 La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune caracterizada por una
3 sinovitis crónica, una destrucción de los huesos y una incapacitación funcional de las
4 articulaciones (1) que afecta hasta el 1% de la población adulta a nivel mundial (2) y
5 afecta de manera importante la calidad de vida tanto en personas jóvenes como en
6 personas mayores (3). Al igual que otras enfermedades autoinmunes, como el lupus
7 eritematoso, la diabetes tipo 1 y el síndrome de Sjögren, la AR se presenta con mayor
8 frecuencia en mujeres (4,5). Y el 80% de los pacientes que la padecen, presentan
9 signos y síntomas en edades comprendidas entre los 35 y 50 años (6,7)

10 Además de los síntomas articulares, es un trastorno sistémico que causa síntomas
11 extraarticulares como anomalías hematológicas, síndrome del ojo seco, fibrosis
12 pulmonar, vasculitis y nódulos reumatoides (8) En la mayoría de los pacientes, la AR
13 comienza con una etapa de susceptibilidad unos años antes de que la enfermedad
14 clínica se vuelva aparente, después de lo cual la enfermedad avanza a través de la
15 AR preclínica seguida de inflamación articular durante la etapa sintomática (9).

16 Es evidente que la higiene bucodental es muy relevante para todos pero, en el caso
17 de los pacientes con artritis reumatoide, tiene influencia también sobre el pronóstico
18 de su enfermedad. Y es que los ensayos clínicos han evidenciado que el tratamiento
19 periodontal no quirúrgico reduce la inflamación sistémica y mejora la evolución de la
20 artritis reumatoide. De ahí la importancia de que el paciente realice una adecuada
21 higiene oral.

22 El odontólogo tiene una importante misión en este trabajo de concienciación e
23 instrucciones para la higiene oral. Impartir las pautas apropiadas y establecer los
24 controles adecuados de su salud periodontal puede tener una gran y positiva
25 repercusión sobre la salud general del paciente con AR.

26 La primera connotación importante de esta enfermedad es la dificultad para la higiene
27 oral que presentan estos pacientes y que es debida a la pérdida de función en las
28 articulaciones de las manos. Este hecho, sumado a la pérdida de saliva condicionará
29 una mayor susceptibilidad a las infecciones como la enfermedad periodontal y la
30 caries (10).

1 Para evitar la aparición de estas infecciones orales se recomienda extremar la higiene
2 oral y el uso del cepillo eléctrico, más fácil de manejar para estos pacientes. Se
3 realizará un tratamiento periodontal si procede y un mantenimiento continuado del
4 paciente (10).

5 Cuando exista evidencia de que el paciente presenta una hiposialia real, se realizarán
6 fluorizaciones. Se puede añadir el uso de clorhexidina y recomendar a los pacientes
7 beber mucha agua y humedecer frecuentemente la cavidad oral. La estimulación de
8 la saliva se puede realizar mediante caramelos, chicles sin azúcar, u otros
9 estimulantes de la secreción. En casos más avanzados se utilizarán sialólogos como
10 la pilocarpina o sustitutos salivales, aunque cuando los pacientes presentan síndrome
11 de Sjögren y una destrucción del parénquima glandular, estas medidas serán poco
12 efectivas. Cuando el paciente presente este síndrome, será importante vigilar la
13 posible aparición de linfomas en la glándula parótida (10).

14 En cuanto a las alteraciones de la articulación temporomandibular, el tratamiento será
15 sintomático en primer lugar, pudiendo utilizar otros recursos como la medicina física,
16 férulas, tratamiento bioconductual o incluso cirugía para colocar prótesis en los casos
17 más severos (10).

18 **Material y Método**

19 **Estrategia de búsqueda (Tabla 1)**

20 Se realizó una búsqueda electrónica a mediados de Noviembre de 2021 en las
21 siguientes bases de datos de ciencias de la salud : PubMed, MEDLINE Complete y
22 CINAHL utilizando las frases “Rheumatoid arthritis AND oral microbiota”
23 “Rheumatoid arthritis AND and oral dysbiosis” “Rheumatoid arthritis AND oral
24 microbiome”.

25 En cada una de las bases de datos se realizaron diferentes combinaciones de los
26 descriptores con la finalidad de obtener los mejores resultados.

27 Se aplicaron diferentes filtros : Artículos desde el 2011, publicaciones académicas
28 arbitradas, realizadas en humanos, con pacientes de 19 años o más y finalmente
29 artículos en inglés.

1 **Criterios de selección de artículos de investigación**

2 Los criterios de inclusión fueron los siguientes: (i) Revisiones sistemáticas,
3 metaanálisis, ensayos controlados aleatorios; (ii) Personas mayores de 18 años; (iii)
4 Antigüedad de los artículos: 2011-2021; (iv) Idiomas: publicaciones en español, inglés
5 o francés; (v) Humanos. Se excluyeron los estudios si (i) eran elementos duplicados;
6 (ii) artículos relacionados con otros tipos de microbiota.

7 **Valoración de la calidad**

8 Los artículos seleccionados para la realización de esta revisión fueron evaluados a
9 través de la plataforma digital FLC 3.0, Fichas de Lectura Crítica mediante la cual se
10 permite analizar la calidad metodológica y fiabilidad de los estudios científicos a través
11 de una serie de preguntas que hay que responder.

12 Tras responder a las preguntas, posteriormente, se determinó si el estudio presentaba
13 una calidad alta, media o baja para proceder a la inclusión o exclusión de este. En
14 función de si presentaba en el apartado de método un sí, parcialmente o no, se
15 clasificaba en función de la calidad que presentaba, así como en el resto de áreas
16 (pregunta de investigación, resultados, conclusiones, conflictos de intereses y validez
17 externa) con la finalidad de obtener la calidad de cada artículo

18 **Proceso de selección de estudios**

19 El proceso de selección de artículos ha sido realizado por 1 revisor, mediante la
20 eliminación de todos los artículos duplicados, seguido de una lectura crítica del título
21 de los artículos y como segundo paso se ha leído el resumen de cada artículo para
22 asegurarse de su relevancia para el estudio. Después de esta etapa han sido
23 descartados varios artículos por no cumplir con los criterios de inclusión/exclusión, y
24 los que se seleccionaron cumplen todos los criterios de elegibilidad anteriormente
25 establecidos.

26 **Extracción de datos**

27 Las variables relevantes para el estudio han sido recopiladas de cada uno de los
28 artículos elegidos según el autor, lugar del estudio, tipo de muestra, método de
29 evaluación de la muestra, edad de los pacientes, año de publicación, el tipo de
30 estudio, el número de pacientes, que se analice la microbiota oral y la presencia de
31 un grupo control.

1 **Resultados**

2 **Selección de estudios**

3 Tras una búsqueda en las bases de datos PubMed, MEDLINE Complete y CINAHL,
4 se identificaron 254 artículos en PubMed, 933 artículos en MEDLINE Complete, 13
5 artículos en CINAHL y 4 artículos en una búsqueda en ráncimo.

6 Después de aplicar los diferentes filtros : Artículos desde el 2011, publicaciones
7 académicas arbitradas, realizadas en humanos, con pacientes de 19 años o más y
8 finalmente artículos en inglés. Obtuvimos un total de 123 artículos en PubMed, 228
9 artículos en MEDLINE Complete, 2 artículos en CINAHL y 4 artículos en una
10 búsqueda en ráncimo publicado entre 2011 y 2021.

11 Tras una lectura crítica del título y resumen se descartaron diferentes artículos por no
12 cumplir los criterios de elegibilidad y/o estar repetidos quedando 4 artículos de
13 PubMed, 5 artículos en MEDLINE Complete, 2 artículos en CINAHL y 4 artículos en
14 una búsqueda en ráncimo.

15 Por tanto, los estudios seleccionados fueron 15 artículos a los cuales se les pasó una
16 escala para evaluar la calidad metodológica mediante las Fichas de Lectura Crítica,
17 FLC 3.0.

18 Los resultados se corresponden con los artículos que han obtenido una calidad
19 alta/media mediante la utilización de la plataforma 3.0 de Fichas de Lectura Crítica.
20 Los 13 estudios incluidos en esta revisión sistemática teniendo en cuenta “la variable
21 cronológica” fueron publicados entre 2012 y 2021 en diferentes países.

22 **Características de los estudios incluidos (Tabla 2)**

23

24 Los siguientes estudios se realizaron en diferentes países como Alemania, Gran
25 Bretaña, Brasil, China, Suiza, Estados Unidos y los Países Bajos con un total de 2173
26 pacientes. Se comparó la microbiota oral de pacientes sanos o con riesgo de
27 presentar artritis reumatoide con pacientes que presentan la enfermedad o que se
28 encuentran en estadios tempranos de la enfermedad. Se tomaron muestras de la
29 placa subgingival y supragingival, la saliva y la lengua. Para el método de evaluación
30 del microbioma se usó el Metagenomic Shotgun sequencing, el 16 rDNA y 16S rRNA
31 sequencing, el q PCR y el 454 pyrosequencing.

1 *Identificación de diferentes especies bacterianas con posible implicación en el*
2 *desarrollo de la artritis reumatoide (Tabla 3)*

4 Se encontraron niveles superiores de ciertas especies bacterianas como
5 *Porphyromonas gingivalis* (11,19,22), *Fusobacterium nucleatum* (11), *Cryobacterium*
6 *curtus* (13), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (17,18) y *Lactobacillus*
7 *salivarius* (20) con respecto al grupo control sano. Además, se observó una
8 disminución de *Haemophilus* spp (20) en comparación con el grupo control.

9 En los pacientes con AR temprana se encontró un aumento de *Prevotella pleuritidis*
10 (15), *Treponema denticola* (15), *Porphyromonas endodontalis* (15), *Filifactor alocis*
11 (15), y géneros *porphyromonas* (15), *fusobacterium* (15), *Prevotella* (21) y *Veillonella*
12 (21). Sin embargo, se encontraron diferencias en los niveles de *Porphyromonas*
13 *gingivalis* (23).

14 En el grupo de pacientes con riesgo de padecer AR hubo un aumento en los niveles
15 de especies del género *Prevotella* (14,16) y una reducción de los géneros
16 *Defluviitaleaceae* (14,16) y la especie *Neisseria oralis* (14,16). Finalmente, en un
17 estudio se observó un aumento de la *Porphyromonas gingivalis* (12) mientras que en
18 otro estudio presentó una disminución de la *Porphyromonas gingivalis* (16)

19 *Relación entre el mecanismo fisiopatológico y el riesgo de desarrollar artritis*
20 *reumatoide*

21 De los 13 estudios incluidos. 1 (14) analizó el posible mecanismo fisiopatológico de la
22 microbiota con el desarrollo de la AR.

23

24 Para estudiar si la disbiosis anteriormente mencionada podría estar relacionada con
25 una respuesta inflamatoria alterada, Correa et al. midieron los niveles de citoquinas
26 en muestras de saliva de los sujetos con AR y el grupo control sano. Los niveles de
27 algunas citoquinas como IL-2, IL-6 e IFN- γ estaban aumentados en pacientes con AR
28 en comparación con los sujetos control, ambos sin periodontitis. Los niveles de IL-33
29 y TNF- α se encontraron aumentados en todos los pacientes con AR,
30 independientemente de si presentaban periodontitis o no. Sorprendentemente, los
31 niveles de IL-17 (una citoquina relacionada en procesos autoinmunes) aumentaron

1 en pacientes con AR que presentaban a la vez enfermedad periodontal comparado
2 con el grupo control. (14).

3 Los niveles aumentados de las citoquinas IL-6, IL-17 e IL-33 se correlacionaron
4 positivamente con parámetros periodontales como la profundidad de sondaje y el
5 número de dientes faltantes. Los niveles de IL-33 se correlacionaron positivamente
6 con parámetros de la AR como el factor reumatoide y la proteína C reactiva (PCR),
7 mientras que la IL-6 se correlacionó positivamente con la PCR y la VSG. Además, la
8 presencia de especies relacionadas con la salud, como *Streptococcus*, *Rothia aeria* y
9 *Actinomyces*, se correlacionó negativamente con las citoquinas IL-17 y TNF-alfa. En
10 cambio, la presencia de especies patógenas, como *Selenomonas* y *Prevotella*, se
11 correlacionaron con niveles elevados de citoquinas inflamatorias (IL-2, IL-6, IL-17, IL-
12 33 y TNF-alfa) (14).

13

14 **Discusión**

15 Varios estudios realizados en la última década identificaron la estrecha relación entre
16 la presencia de AR y un incremento en la cantidad de colonias de *Porphyromonas*
17 *gingivalis* (24).

18

19 Sin embargo, ningún estudio pudo encontrar una fuerte asociación entre los niveles
20 de *Porphyromonas gingivalis* y los títulos de ACPA, sino solamente con la presencia
21 de periodontitis, una característica común en muchos pacientes con AR tanto de
22 reciente comienzo como establecida (25).

23

24 Incluso en un extenso estudio realizado en China que evaluó no solo la microbiota
25 oral sino también la intestinal, no se observó un aumento significativo de
26 *Porphyromonas gingivalis* comparando sujetos con AR de reciente comienzo sin
27 tratamiento con controles sanos (20).

28

29 Además, según otro estudio realizado en el mismo país por Zhang y cols. se
30 distinguieron alteraciones en el microbioma intestinal, dental y de la saliva de
31 pacientes con AR comparado con controles sanos (20). En particular, *Haemophilus*
32 *spp* disminuyeron considerablemente en individuos con AR y se correlacionaron
33 negativamente con los niveles de autoanticuerpos séricos, mientras que la
34 prevalencia de *Lactobacillus salivarius* aumentó en individuos con AR muy activa (20)

1 En un estudio realizado por Schmickler et al. se encontró una tendencia a
2 concentraciones más altas de *Porphyromonas gingivalis* y *Fusobacterium nucleatum*
3 en pacientes con AR positivos para anti-CCP, pero la importancia de las bacterias
4 patógenas periodontales y los parámetros reumatoides en la interrelación entre la
5 periodontitis y la AR sigue sin estar clara (11) Sin embargo, en un estudio más
6 reciente, realizado por Cheng et al. en el 2020 se vió que las personas en riesgo anti-
7 CCP positivas tenían microbiomas subgingivales disbióticos y una mayor abundancia
8 de *Porphyromonas gingivalis* en comparación con los controles. Y esto apoya la
9 hipótesis de que el microbioma oral y específicamente *Porphyromonas gingivalis* son
10 importantes en el inicio de la AR (12).

11

12 Otra bacteria propuesta en la patogénesis de la AR es *Aggregatibacter*
13 *actinomycetemcomitans* (26). Diversos estudios han mostrado un aumento en los
14 niveles de este microorganismo en la mucosa subgingival de pacientes con AR (26)
15 Como se ha mencionado previamente en el caso de *Porphyromonas gingivalis*, este
16 aumento también se ha relacionado principalmente a la presencia de periodontitis en
17 los pacientes con AR, no logrando reproducir estos hallazgos al considerar pacientes
18 con AR sin enfermedad periodontal (27).

19 En el siguiente estudio, independientemente del estado periodontal, los pacientes con
20 ART tenían niveles mayores niveles de *Prevotella pleuritidis*, *Treponema denticola*,
21 *Porphyromonas endodontalis* y *Filifactor alocis* y en los géneros *porphyromonas* y
22 *fusobacterium* (15). Los resultados respaldan una alteración de la microbiota oral ya
23 en pacientes con ART en comparación con controles sanos y destacan un panel de
24 bacterias orales que pueden ser útiles en la evaluación del riesgo de ART tanto en
25 personas sanas como en personas con afectación periodontal (15).

26

27 Se sabe que las personas con riesgo de AR pueden pasar por diferentes fases de
28 progresión de la enfermedad. En uno de los estudios se observó que en las etapas
29 “preclínicas”, la diversidad microbiana salival se reducía significativamente en
30 pacientes con AR en comparación con los individuos sanos (16). A diferencia de los
31 pacientes sanos, los individuos con elevado riesgo de AR mostraron una reducción
32 en los niveles de bacterias del género *Deffluviitaleaceae* y la especie *Neisseria oralis*,
33 pero una expansión de *Prevotella* (14,16). Inesperadamente, la abundancia relativa

1 de *Porphyromonas gingivalis*, reportada como patógenos oportunistas para el
2 desarrollo de la AR, disminuyó significativamente en individuos de alto riesgo (16).

3

4 En un estudio realizado por Kroese, y cols, se vió un aumento de Prevotella y
5 Veillonella en la saliva de los pacientes con ART comparado con pacientes sanos
6 (21). Finalmente López-Oliva et al. no observaron una diferencia significativa en los
7 niveles de *Porphyromonas gingivalis*, entre individuos con AR y pacientes sanos. En
8 contraste los pacientes con AR mostraron significativamente mayor número de
9 colonias de *Cryptobacterium curtus* comparado con los grupos control (13).

10

11 **Conclusión**

12 No se encontró evidencia suficiente para poder relacionar a los microorganismos
13 periodontopatógenos y su papel en el desarrollo de la artritis reumatoide. Se han
14 encontrado diferentes especies periodontopatógenas que contribuyen a la
15 inflamación sistémica del organismo pero su mecanismo fisiopatológico todavía no
16 está claro. No se ha encontrado evidencia clara que permita discernir si la periodontitis
17 puede suponer un factor de riesgo para desarrollar artritis reumatoide. Son necesarios
18 nuevos estudios que permitan ahondar en el mecanismo de diferentes enfermedades
19 sistémicas.

20

21 **Conflicto de interés:**

22 Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que comunicar en relación con la
23 preparación de este artículo.

24

25 **Financiación :**

26 Ninguna financiación declarada.

27

28 **Contribuciones de los autores :**

29 Kenza El Alaoui: Fue responsable de la adquisición de datos: búsqueda de literatura,
30 análisis e interpretación de los datos recogidos y redacción del artículo.

- 1 Javier Roig Arcos: Revisor de la adquisición de datos : búsqueda de literatura, análisis e interpretación de los datos recogidos y redacción del artículo; y responsable de la
- 2
- 3 aprobación final del manuscrito

Bibliografía

1. Liu X, Zou Q, Zeng B, Fang Y, Wei H. Analysis of fecal lactobacillus community structure in patients with early rheumatoid arthritis. *Current Microbiology*. 2013 Aug;67(2):170–6.
2. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis.
3. Wells PM, Williams FMK, Matey-Hernandez ML, Menni C, Steves CJ. 'RA and the microbiome: do host genetic factors provide the link? Vol. 99, *Journal of Autoimmunity*. Academic Press; 2019. p. 104–15.
4. Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. Vol. 173, *American Journal of Pathology*. American Society for Investigative Pathology Inc.; 2008. p. 600–9.
5. Tellefsen S, Morthen MK, Richards SM, Lieberman SM, Darabad RR, Kam WR, et al. Sex effects on gene expression in lacrimal glands of mouse models of Sjögren syndrome. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2018 Nov 1;59(13):5599–614.
6. Rheumatoid arthritis a review and suggested dental care considerations.
7. da Cunha SC, Viana R, Nogueira B, Duarte ÂP, Cavalcanti B, Vasconcelos E, et al. Analysis of helkimo and craniomandibular indexes for temporomandibular disorder diagnosis on rheumatoid arthritis patients Summary INTRODUCTION AND LITERATURE REVIEW [Internet]. Vol. 73, *BRAZILIAN JOURNAL OF OTORHINOLARYNGOLOGY*. Available from: <http://www.rborl.org.br/http://www.rborl.org.br/>
8. Cojocar M, Mihaela COJOCARU I, Silosi I, Doina VRABIE C, Tanasescu R. *Maedica-a Journal of Clinical Medicine Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis*. Vol. 5, 286 *Maedica A Journal of Clinical Medicine*. 2010.
9. Author C, Smolen JS, Author F, Smolen Order of Authors JS, Aletaha D, McInnes I, et al. Elsevier Editorial System(tm) for The Lancet Manuscript Draft Manuscript Number: Title: Rheumatoid Arthritis Article Type: Invited Seminar Seminar: Rheumatoid Arthritis.
10. MANEJODONTOLÓGICODELPACIENTEREUMÁTICO.
11. Schmickler J, Rupprecht A, Patschan S, Patschan D, Müller GA, Haak R, et al. Cross-Sectional Evaluation of Periodontal Status and Microbiologic and Rheumatoid Parameters in a Large Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis. *Journal of Periodontology*. 2017 Apr;88(4):368–79.

12. Cheng Z, Do T, Mankia K, Meade J, Hunt L, Clerehugh V, et al. Dysbiosis in the oral microbiomes of anti-CCP positive individuals at risk of developing rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021 Feb 1;80(2):162–8.
13. Lopez-Oliva I, Paropkari AD, Saraswat S, Serban S, Yonel Z, Sharma P, et al. Dysbiotic Subgingival Microbial Communities in Periodontally Healthy Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2018 Jul 1;70(7):1008–13.
14. Corrêa JD, Fernandes GR, Calderaro DC, Mendonça SMS, Silva JM, Albiero ML, et al. Oral microbial dysbiosis linked to worsened periodontal condition in rheumatoid arthritis patients. *Scientific Reports*. 2019 Dec 1;9(1).
15. Esberg A, Johansson L, Johansson I, Dahlqvist SR. Oral microbiota identifies patients in early onset rheumatoid arthritis. *Microorganisms*. 2021 Aug 1;9(8).
16. Tong Y, Zheng L, Qing P, Zhao H, Li Y, Su L, et al. Oral Microbiota Perturbations Are Linked to High Risk for Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020 Jan 22;9.
17. Wolff B, Berger T, Frese C, Max R, Blank N, Lorenz HM, et al. Oral status in patients with early rheumatoid arthritis: A prospective, case-control study. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2014 Mar;53(3):526–31.
18. Scher JU, Ubeda C, Equinda M, Khanin R, Buischi Y, Viale A, et al. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2012 Oct;64(10):3083–94.
19. Mankia K, Cheng Z, Do T, Hunt L, Meade J, Kang J, et al. Prevalence of Periodontal Disease and Periodontopathic Bacteria in Anti-Cyclic Citrullinated Protein Antibody-Positive At-Risk Adults Without Arthritis. *JAMA Netw Open*. 2019 Jun 5;2(6):e195394.
20. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nature Medicine*. 2015 Aug 8;21(8):895–905.
21. Kroese JM, Brandt BW, Buijs MJ, Crielaard W, Lobbezoo F, Loos BG, et al. Differences in the Oral Microbiome in Patients With Early Rheumatoid Arthritis and Individuals at Risk of Rheumatoid Arthritis Compared to Healthy Individuals. *Arthritis and Rheumatology*. 2021 Nov 1;73(11):1986–93.
22. Mikuls TR, Walker C, Qiu F, Yu F, Thiele GM, Alfant B, et al. The subgingival microbiome in patients with established rheumatoid arthritis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2018 Jul 1;57(7):1162–72.
23. Chen B, Zhao Y, Li S, Yang L, Wang H, Wang T, et al. Variations in oral microbiome profiles in rheumatoid arthritis and osteoarthritis with potential biomarkers for arthritis screening. *Scientific Reports*. 2018 Dec 1;8(1).

24. Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013 Nov 5;2.
25. Gómez-Bañuelos E, Mukherjee A, Darrah E, Andrade F. Rheumatoid arthritis-associated mechanisms of *porphyromonas gingivalis* and *agggregatibacter actinomycetemcomitans*. Vol. 8, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2019.
26. Alle G, Alvarado RN, Tobar Jaramillo MA, Rosa JE, Soriano Guppy ER, Ubogui J, et al. Artritis reumAtoideA PsoriAsis 76. Consideraciones para el manejo de la psoriasis con drogas biológicas e inmunosupresoras durante la pandemia por COVID-19. *Visión integral desde una institución Artritis reumAtoideA* 85. Microbiota y artritis reumatoidea: donde estamos y hacia dónde vamos Transición de pediatría a la atención de la medicina del adulto: ¿cuándo y cómo? 12.º congreso internAcionAl de AutoinmuniDAd comité Asesor editoriAl.
27. König MF. The microbiome in autoimmune rheumatic disease. Vol. 34, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. Bailliere Tindall Ltd; 2020.

Tabla 1. Diagrama de flujo PRISMA

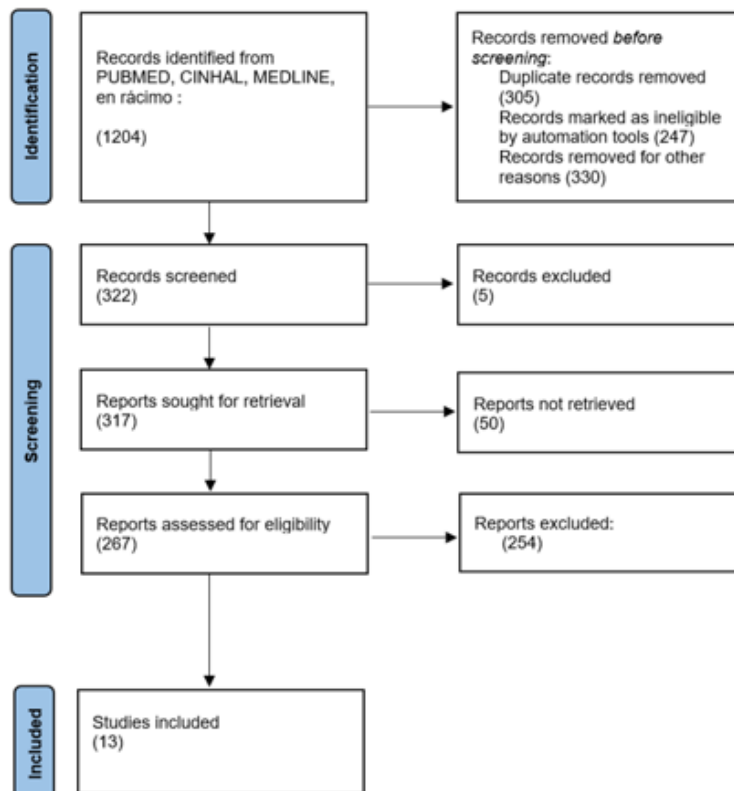


Tabla 2. Autores y año de publicación, país, muestra, casos, controles, número (Ca/Co), edad (Ca/Co), hombres % (Ca/Co), método de evaluación del microbioma

Autores y año de publicación	País	Muestra	Casos	Controles	Número (Ca/Co)	Edad (Ca/Co)	Hombres % (Ca/Co)	Método de evaluación del microbioma
Schmickler y cols. 2017 (11)	Alemania	Placa subgingival	AR	Sanos	168/168	58.4/56.8	18.45/39.28	X
Cheng et al. 2020(12)	GB	Placa subgingival	ART	Sanos	X	X	X	Metagenomic shotgun sequencing
López-Oliva y cols. 2018 (13)	GB	Placa subgingival	AR (NoP)	Sanos (NoP)	22/19	60/36	23/32	16S rRNA gene sequencing (V1-V3, V7-V9)
Correa y cols. 2019 (14)	Brasil	Placa dental	AR (NoP) AR (P)	Sanos (NoP) Sanos (P)	21/27 21/20	50/42.8 53/46.5	46.52/63.5 66/52	16S rRNA gene sequencing (V4)
Esberg y cols. 2021 (15)	Suiza	Saliva	ART	Sanos	61/59	58/57	24.6/25.4	16S rDNA (V3-V4)
Tong y cols. 2020 (16)	China	Saliva	AR	Sanos	27/23	51.1/49.5	41/43	16S rRNA gene sequencing (V3-V4)
Wolff y cols. 2014 (17)	Alemania	Biofilm subgingival Biofilm supragingival	ART	Sanos	22/22	51.7/51.9	32/X	q PCR
Scher y cols. 2012 (18)	EEUU	Biofilm subgingival	ART AR	Sanos Sanos	31/18 65/18	42.2/42.2 X	32/35 X	454 pyrosequencing
Mankia y cols. 2019 (19)	GB	Placa subgingival	ART	Sanos	26/32	54.4/49.4	46/41	Metagenomic Shotgun sequencing
Zhang y cols. 2015 (20)	China	Placa dental Saliva	ART AR	Sanos Sanos	54/51 47/69	X	X	Metagenomic Shotgun sequencing
Kroese y cols. 2021 (21)	Países Bajos	Placa subgingival Saliva Lengua	ART Pacientes de riesgo	Sanos	50/50 50/50	X	X	16 rDNA sequencing
Mikuls y cols. 2018 (22)	EEUU	Placa subgingival	AR	OR	287/330	59/60	65/61	16S rRNA sequencing (V1-V3)

Chen y cols. 2018 (23)	China	Saliva	AR	Sanos	110/155	56.65/49.96	18/52	16S rRNA sequencing (V1-V2)
------------------------	-------	--------	----	-------	---------	-------------	-------	-----------------------------

Tabla 3. Artículos y microbiota encontrada

Artículos	Microbiota
Schmickler y cols 2017 (52).	AR → Aumento <i>Porphyromonas gingivalis</i> y <i>Fusobacterium nucleatum</i> .
Cheng y cols 2020 (53).	Alto riesgo de padecer AR → Aumento de <i>Porphyromonas gingivalis</i> .
Lopez-oliva y cols 2018 (54).	AR → Aumento de <i>Cryobacterium curtus</i> .
Correa y cols 2019 (55).	Alto riesgo de padecer AR → Reducción del género <i>Defluviitaleaceae</i> y la especie <i>Neisseria oralis</i> y aumento de <i>Prevotella</i> .
Esberg y cols 2021 (56).	ART → Aumento de <i>Prevotella pleuritidis</i> , <i>Treponema denticola</i> , <i>Porphyromonas endodontalis</i> y <i>Filifactor alocis</i> y géneros <i>porphyromonas</i> y <i>fusobacterium</i> .
Tong y cols 2020 (57).	Alto riesgo de padecer AR → Reducción del género <i>Defluviitaleaceae</i> y la especie <i>Neisseria oralis</i> y aumento de <i>Prevotella</i> . Disminución de <i>Porphyromonas gingivalis</i> .
Wolff y cols 2014 (58).	AR → Aumento de <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (periodontitis).
Scher y cols 2012 (59).	AR → Aumento de <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (periodontitis).
Mankia y cols 2019 (60).	AR → Aumento de <i>Porphyromonas gingivalis</i> (periodontitis).

<p>Zhang y cols 2015 (61).</p>	<p>AR → Disminución de <i>Haemophilus spp.</i> Aumento <i>Lactobacillus salivarius</i>.</p>
<p>Kroese y cols 2021 (62).</p>	<p>ART → Aumento de <i>Prevotella</i> y <i>Veillonella</i>.</p>
<p>Mikuls y cols 2018 (63).</p>	<p>AR → Aumento de <i>Porphyromonas gingivalis</i> (periodontitis).</p>
<p>Chen y cols 2018 (64).</p>	<p>ART → No aumento de <i>Porphyromonas gingivalis</i>.</p>