

Artículo de revisión

Microorganismos periodontales en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide. Revisión sistemática de la literatura 2017



Paul Arana^a, Diana Salazar^a, Sandra Amaya^b, Michelle Medina^b, Sandra Moreno-Correa^c, Freddy Moreno^{c,*}, Herman González^d y Adolfo Contreras^b

^a Escuela de Odontología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia

^b Posgrado de Periodoncia, Escuela de Odontología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia

^c Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia

^d Clínica de Artritis y Reumatología, Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de abril de 2018

Aceptado el 29 de junio de 2018

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Enfermedad periodontal

Microorganismos periodontales

Líquido sinovial

R E S U M E N

Introducción: La enfermedad periodontal (EP) y la artritis reumatoide (AR) son enfermedades inflamatorias crónicas multifactoriales que tienen en común algunos factores etiopatogénicos y la destrucción de los tejidos dentoalveolares y de las articulaciones sinoviales, de tal forma que se han identificado anticuerpos contra microorganismos periodontales en el fluido crevicular, líquido sinovial y en la membrana sinovial.

Objetivo: Identificar, recuperar, analizar críticamente y sintetizar la literatura disponible acerca de la prevalencia de microorganismos periodontales en el líquido sinovial de pacientes con AR.

Materiales y métodos: Se realizó búsqueda sistemática en Medline, ScienceDirect, SciELO y Google Scholar a través de los descriptores en salud *Rheumatoid arthritis*, *periodontal microorganisms* y *synovial fluid*. Se incluyeron artículos que describieron la presencia de microorganismos periodontales aislados en líquido sinovial de pacientes diagnosticados con AR. La búsqueda se cerró en febrero de 2017 y fue realizada con metodología PRISMA. Se emplearon las fichas de lectura crítica OSTEBA para valorar la validez externa y el nivel de evidencia de cada artículo en función del rigor metodológico.

Resultados: Catorce publicaciones describieron la presencia de microorganismos periodontales en líquido sinovial de pacientes con EP y AR. Seis publicaciones realizaron detección de microorganismos periodontales en muestras de líquido sinovial, identificando en todas a *P. gingivalis*.

Conclusiones: Los estudios incluidos evidenciaron la presencia de microorganismos periodontales en el líquido sinovial en sujetos con EP y AR, asociando la prevalencia de *P. gingivalis* con el aumento de los niveles de anticuerpos anti-CCP, lo que podría exacerbar los procesos inflamatorios y producir reacciones autoinmunes en AR.

© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fmorenog@javerianacali.edu.co (F. Moreno).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.06.004>

0121-8123/© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Periodontal microorganisms in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. Systematic review of the literature - 2017

A B S T R A C T

Keywords:

Rheumatoid arthritis
Periodontal disease
Periodontal microorganisms
Synovial fluid

Introduction: Periodontal disease (PD) and rheumatoid arthritis (RA) are multifactorial chronic inflammatory diseases that share similar aetiopathogenic mechanisms that lead to the destruction of both dental-alveolar tissues and synovial joints, in such way that antibodies against periodontal pathogens have been identified in the crevicular fluid and in the synovial fluid and membranes.

Objective: To identify, recover, critically analyse and synthesise the available literature on the prevalence of periodontal microorganisms in synovial fluid of patients with RA.

Materials and methods: A systematic search was performed in MEDLINE, ScienceDirect, SciELO and Google Scholar using the medical subject headings "Rheumatoid arthritis", "periodontal microorganisms" and "synovial fluid". Articles were included that described the presence of isolated periodontal pathogens in synovial fluid of patients diagnosed with RA. The search was closed in February 2017 and was performed using PRISMA methodology. The OSTEBA critical reading sheets were used to assess the external validity and level of evidence of each article in terms of methodological rigour.

Results: A total of 14 publications were included that described the presence of periodontal pathogens in synovial fluid of patients with PD and RA. Seven publications detected periodontal pathogens in synovial fluid, with *P. gingivalis* being positive in all of them.

Conclusions: The included studies provided evidence of the presence of periodontal microorganisms in the synovial fluid in subjects with PD and RA, associating the prevalence of *P. gingivalis* with increased levels of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies, which could exacerbate inflammatory processes and produce autoimmune reactions in RA.

© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.

All rights reserved.

Introducción

La enfermedad periodontal (EP) es una infección crónica multifactorial que conlleva la destrucción de los tejidos de soporte del diente¹. Esta enfermedad se inicia con la conformación de una biopelícula dental, biofilm o placa bacteriana, la cual estimula el sistema inmune y activa diversos mecanismos inflamatorios en un intento por detener la infección, de tal forma que la mayoría de los procesos destructivos asociados se debe a una respuesta excesiva del huésped ante el reto bacteriano^{2,3}.

La etiopatogénesis de la EP implica un incremento de bacterias facultativas y anaerobias en el surco gingival alrededor de los dientes, en lo que denominamos el microbioma subgingival, constituido por especies patogénicas como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Fusobacterium nucleatum*, entre otras, y algunos patógenos oportunistas como enterobacterias y bacilos gram negativos no fermentadores, que actúan en conjunto para iniciar un proceso inmunoinflamatorio^{2,3}. Esta placa dental subgingival o microbioma subgingival ocasiona destrucción de los tejidos de soporte y de protección periodontal a partir de las fases descritas por Page y Schroeder en 1971, y revisadas por Page y Kornman en 1994: 1) una lesión inicial que marca el curso etiopatogénico; 2) la progresión hacia una lesión establecida con signos clínicos de gingivitis; y 3) el avance de una lesión

que evidencia la formación de la bolsa periodontal o de la recesión gingival por pérdida de inserción, además de la pérdida ósea⁴⁻⁸. En Colombia, la prevalencia de la EP es del 73%, pero si incluimos las gingivitis la prevalencia es del 100% en la población dentada y adulta⁹.

Desde finales del siglo pasado el estudio de la etiopatogénesis de la EP y sus interacciones con el huésped ha permitido conocer que existe una asociación entre la EP y las enfermedades sistémicas, centrándose principalmente en la relación de la respuesta inflamatoria local y sistémica a partir de marcadores como las citoquinas proinflamatorias —factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleucinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6)— y la proteína C reactiva (PCR), en procesos patológicos como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y sus complicaciones, los resultados adversos del embarazo, las infecciones respiratorias y algunas enfermedades reumatológicas¹⁰⁻¹⁴. Dentro de estas últimas se encuentra la artritis reumatoide (AR)^{14,15}.

La AR es una poliartritis sistémica autoinmune, crónica e inflamatoria, de etiología multifactorial, caracterizada por inflamación de la membrana sinovial de las vainas tendinosas y de las bursas sinoviales de deslizamiento¹⁵, causando la destrucción generalizada de las articulaciones diartrodiales sinoviales, acompañada habitualmente por edema y dolor articular, lo cual conlleva que el individuo tenga discapacidad física, disminución de la calidad de vida, depresión y muerte prematura¹⁴. Su prevalencia varía entre el 1% y el 5%, siendo en Colombia del 0,9% con tendencia al crecimiento,

de acuerdo con un estudio realizado en 2005 a partir del Sistema de Información de Prestaciones de Salud¹⁶. Aunque la causa de la AR aún es discutida, se han identificado factores de riesgo ambientales, genéticos y endocrinos involucrados en la patogénesis de la enfermedad^{17,18}. Sin embargo, la evidencia disponible sugiere que existe una relación causa-efecto entre la magnitud y tipo de respuesta inmune y la AR, donde son importantes, también, la predisposición genética y posiblemente influyen las infecciones agudas y crónicas^{15,19}.

Dado que la EP y la AR son desórdenes inflamatorios crónicos que se caracterizan por la destrucción ósea y la producción de citoquinas proinflamatorias, resulta plausible un vínculo fisiopatológico²⁰⁻²³, más aún cuando en el líquido sinovial y en la membrana sinovial en pacientes con AR se han detectado niveles de anticuerpos contra las bacterias anaerobias orales, específicamente contra *P. gingivalis*²⁴⁻²⁶, y que dicho microorganismo tiene la capacidad de citrulinar las proteínas y en dicho caso agravar la AR. *P. gingivalis* produce antígenos citrulinados en los tejidos que infecta y la citrulinación de las proteínas es una característica de la AR, agravándola en aquellos pacientes con EP no controlada²⁷⁻²⁹. La citrulinación es un proceso fisiológico intracelular postraducciona en el que una arginina se cambia por una citrulina, en proteínas con función estructural como la filagrina, diferentes queratinas (vimentina), algunos colágenos, la proteína básica de la mielina, la fibrina (fibrinógeno), la α -enolasa y las histonas, durante procesos como la queratinización, la inflamación y la apoptosis³⁰⁻³². Este proceso de citrulinación es realizado por la familia de enzimas peptidil arginina deiminasa (PAD), de las cuales hasta ahora se han identificado 5 isoformas^{33,34}. Sin embargo, debido a que la PAD no es expresada en el timo, los linfocitos T reactivos a los antígenos citrulinados pueden sobrevivir y generar una posible reacción autoinmune contra antígenos citrulinados en el resto del organismo. Sin embargo, en condiciones normales el sistema inmunológico no reacciona contra antígenos propios debido a los procesos de tolerancia inmunológica central y periférica. En el caso de individuos con AR se producen anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP), los cuales median los procesos inflamatorios al favorecer la activación de linfocitos T^{30,31}.

Esta respuesta inflamatoria, acentuada por la migración de leucocitos desde los capilares sinoviales hacia el compartimento de las articulaciones sinoviales, ocasiona la sinovitis y activa la respuesta inmune adaptativa, en la que los linfocitos T infiltran la lesión³⁴. Si bien se ha considerado la AR como una enfermedad con un perfil de citoquinas Th1, en la actualidad la atención se ha centrado en un perfil Th17 y su capacidad de producir IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 y TNF- α ante un ambiente proinflamatorio generado por la producción de IL-1 β , IL-6, IL-21, IL-23 y TGF- β por macrófagos y células dendríticas de la membrana sinovial, en el que la diferenciación y actividad de los linfocitos T reguladores es reducida, y en donde por sinergia de IL-17 y TNF- α activa los fibroblastos sinoviales³⁵. De esta forma, un perfil Th1 y Th17 desencadena el incremento de la IL-22 o Th22, el cual se observa aumentado en la membrana sinovial de los pacientes con AR como consecuencia de la proliferación de fibroblastos sinoviales y de la hiperactividad osteoclástica por sobreexpresión del receptor activador del factor nuclear Kappa-B ligando, lo que finalmente aumenta la severidad de la enfermedad^{36,37}. Las células efectoras que se

encuentran en la membrana sinovial (macrófagos, mastocitos y linfocitos NK) y en el líquido sinovial (neutrófilos) activan la respuesta inmune innata. En el caso particular de los macrófagos estos se constituyen en las células efectoras centrales de la sinovitis a través de la secreción de citoquinas, intermediarios reactivos del oxígeno, prostanoides y metaloproteinasas de matriz extracelular (MMP), además de las funciones clásicas de fagocitosis y presentación de antígenos. Este patrón de expresión activa principalmente los macrófagos M1 a través de los receptores tipo Toll (*Toll-like receptors* TLR2/6, TLR3, TLR4 y TLR8) por citoquinas, interacciones con linfocitos T y complejos inmunes^{38,39}.

De esta forma, las células de la membrana sinovial reaccionan alterando la estructura a través de una respuesta hiperplásica, en donde los sinoviocitos tipo A (macrófagos residentes) y los sinoviocitos tipo B (fibroblastos) desarrollan un fenotipo semiautónomo caracterizado por desmontar uniones intercelulares y aumentar la capacidad de proliferación; además de expresar proteínas de choque térmico y altos niveles de citoquinas, quimioquinas, MMP e inhibidores titulares de metaloproteinasas (TIMP), con lo que contribuyen a la promoción de un microambiente favorable para los linfocitos T efectores, la supervivencia de los linfocitos B y la organización de la respuesta inmune adaptativa³⁵. Con la hiperplasia, la membrana sinovial pierde sus efectos protectores y la degradación del cartilago articular se inicia, debido a que el nuevo fenotipo del fibroblasto sinovial sintetiza una gran cantidad de MMP que degradan los componentes fibrilar y no fibrilar de la matriz extracelular cartilaginosa, de tal forma que sobreviene el daño estructural y la disfunción biomecánica ante la incapacidad fisiológica regenerativa del cartilago y la ineficiencia de los TIMP⁴⁰.

Ante ello, el modelo más plausible de la etiopatogénesis de la AR plantea que durante la apoptosis —promovida por el daño de los tejidos articulares— se altera la integridad de la membrana celular, lo que permite un aumento de la concentración de calcio intracelular y activación subsecuente de las enzimas PAD, las cuales dan inicio a la citrulinación de diferentes proteínas en el núcleo, el citoplasma y la matriz extracelular^{30,31}. De las proteínas citrulinadas se generan los neoantígenos blanco de los anti-CCP que forman complejos inmunes y activan el sistema del complemento para reclutar polimorfonucleares, monocitos, macrófagos y mastocitos en los tejidos sinoviales, los cuales promueven la inflamación de las articulaciones y conducen a un «círculo vicioso» donde la respuesta inmunológica ocasiona que el proceso inflamatorio se vuelva crónico y que se haga evidente el daño de los tejidos articulares⁴¹⁻⁴⁴. Sumado a esto, se ha podido identificar que *P. gingivalis* expresa una serie de factores de virulencia involucrados en la colonización, invasión, establecimiento y persistencia tisular, los cuales le permiten evadir los mecanismos del sistema inmune, generando daño periodontal^{45,46}. Uno de dichos factores son las gingipainas, proteasas citrulinadas implicadas en la patogénesis de la EP dada su capacidad de degradar proteínas del huésped (fibrinógeno y α -enolasa en los tejidos periodontales) para ser usadas por la bacteria para su crecimiento y metabolismo, alterando la morfología y función celular⁴⁷. De esta forma, *P. gingivalis* es la única procariota —hasta el momento— a la que se le ha identificado actividad enzimática PAD bacteriana

similar en función de la PAD humana (pero no dependiente de calcio y a un pH inflamatorio elevado), por lo que este microorganismo periodontal se constituye en uno de los candidatos directos para asociar la EP y la AR⁴⁷⁻⁵². Aunque estudios recientes han encontrado que *A. actinomycetemcomitans* induce la citrulinación de enzimas en los neutrófilos a través de la secreción de leucotoxina A —citotoxina que causa degeneración y necrosis de los leucocitos—, la cual genera poros en la membrana celular para movilizar calcio, hiperactivar la acción PAD y producir neoantígenos que exacerban la respuesta inmunológica^{53,54}.

Si bien la actividad enzimática PAD y la citrulinación ocurren de forma fisiológica en los seres humanos, en individuos con AR susceptibles a HLA-DRB (complejo mayor de histocompatibilidad [MHC] clase II) o PTPN22 (receptor no específico de tirosín fosfatasa), factores medioambientales como el hábito de fumar cigarrillos y la EP inducen la producción patológica de neoantígenos que conllevan a la formación de anti-CCP y, por consiguiente, pérdida de la tolerancia inmunológica⁴¹. Sin embargo, la asociación entre EP y AR es interesante por las vías inmunopatológicas comunes entre ellas. La EP tiene un origen infeccioso y la AR es autoinmune; sin embargo, en ambas hay un incremento de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 e IL-6) y de MMP. Las proteínas citrulinadas, entonces, bien sea por actividad enzimática PAD humana o PAD bacteriana son consideradas como neoantígenos debido a que no hacen su selección en el timo. Los linfocitos T poseen una restricción del MHC clase II para diferenciar entre péptidos no citrulinados y péptidos citrulinados presentados por células profesionales presentadoras de antígenos⁵⁵⁻⁵⁹.

Ahora bien, uno de los aspectos menos estudiados de la relación entre EP y AR es el lugar en donde *P. gingivalis* actúa, ya que los anti-CCP que contribuyen a la pérdida de la tolerancia inmunológica pueden diseminarse en la sangre perpetuando, de esta forma, el proceso autoinmune de la AR, sin importar que su nicho ecológico patógeno (tejidos periodontales) se encuentre distante de las articulaciones sinoviales^{58,59}. No obstante, diferentes estudios han podido detectar *P. gingivalis* en los tejidos sinoviales y en el líquido sinovial, debido su potencial de generar sangrado gingival y bacteriemia⁵⁹, o de inducir fagocitosis por macrófagos y células dendríticas, y así diseminarse por vía sanguínea⁶⁰⁻⁶⁴. En este sentido, si la AR es la enfermedad articular inflamatoria más común en el mundo y su curso etiopatogénico conduce a deformidades de las articulaciones, discapacidad funcional y disminución de la expectativa de vida, los planes de tratamiento deberían incluir, desde un enfoque biopsicosocial, no solo la identificación de la predisposición genética y el control de los factores ambientales típicos (por ejemplo fumar cigarrillos), sino también el control de los estados inflamatorios en otros sitios del cuerpo⁶⁵. De esta forma, los protocolos de la guía de práctica clínica para los pacientes con AR deberían incluir el control de las periodontitis, ya que al tratar estas últimas se reducen los anticuerpos anti-CCP específicos para *P. gingivalis*⁶⁶⁻⁶⁹ y se mejora la calidad de vida de los pacientes con AR⁷⁰.

Por tanto, el objetivo de la presente revisión sistemática es identificar, recuperar, analizar críticamente y sintetizar la

literatura disponible sobre la prevalencia de microorganismos periodontales en líquido sinovial de pacientes con AR.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en Medline, Science Direct, SciELO y Google Scholar a través de los descriptores en salud MeSH *Rheumatoid arthritis*, *periodontal microorganisms* y *synovial fluid* combinados con el conector booleano *and* y con filtro *humans*. Los descriptores en salud utilizados fueron verificados en el MeSH *on Demand* a través de la pregunta *Are periodontal microorganisms present in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis?*. La búsqueda se basó en ensayos clínicos, estudios descriptivos, revisiones sistemáticas y revisiones de la literatura. Se incluyeron artículos que identificaron la presencia de microorganismos periodontales clasificados en complejos de acuerdo con el orden de aparición (colonización) en la biopelícula⁷¹, aislados de líquido sinovial de pacientes diagnosticados con AR —sin tener en cuenta su evolución—, adultos, de ambos sexos y que no tuvieran en cuenta comorbilidades. La sistemática de búsqueda cerró en febrero de 2017 y fue realizada con metodología PRISMA⁷² (fig. 1). De cada uno de los artículos se tuvieron en cuenta variables demográficas (autores, año de publicación y país de origen de la muestra), metodológicas (tipo de estudio, muestra, diagnósticos de EP y AR, métodos de detección de periodontopatógenos y conclusiones) y microorganismos periodontales (especies identificadas y su prevalencia) (tabla 1).

Para valorar la calidad o validez de las pruebas científicas de cada artículo —en función de su rigor metodológico— se usaron las fichas de lectura crítica OSTEBA de la plataforma Web FLC 2.0 desarrollada por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Departamento de Salud del Gobierno Vasco⁷³. La ficha de pruebas diagnósticas para estudios comparativos no experimentales incluye cualquier procedimiento empleado para conocer el estado de salud de un individuo (pruebas de laboratorio, quirúrgicas, exámenes clínicos, pruebas de imagen, cuestionarios, etc.) con el propósito de valorar el impacto de la identificación de microorganismos periodontales en el fluido crevicular y en el líquido sinovial de pacientes diagnosticados con EP y AR.

Resultados

En total fueron incluidas 14 publicaciones que cumplieron con los criterios de inclusión, las cuales fueron organizadas por autor, año, país, tipo de estudio, muestra, diagnóstico de AR, diagnóstico de EP, método de detección, microorganismos periodontales y conclusión (tabla 1). Los 14 artículos fueron publicados entre 2003 y 2016, 8 en países europeos, 2 en países latinoamericanos (uno en Colombia), uno en Norteamérica, uno en Medio Oriente, uno en Lejano Oriente y uno en Oceanía. En total hubo 8 estudios observacionales descriptivos, una revisión sistemática de la literatura y 4 revisiones de la literatura. De los 7 estudios descriptivos 4 realizaron detección de periodontopatógenos en fluido crevicular y en líquido sinovial, 3 con PCR específico para 16S rARN y uno con *real time* PCR. Dos estudios emplearon ensayo de

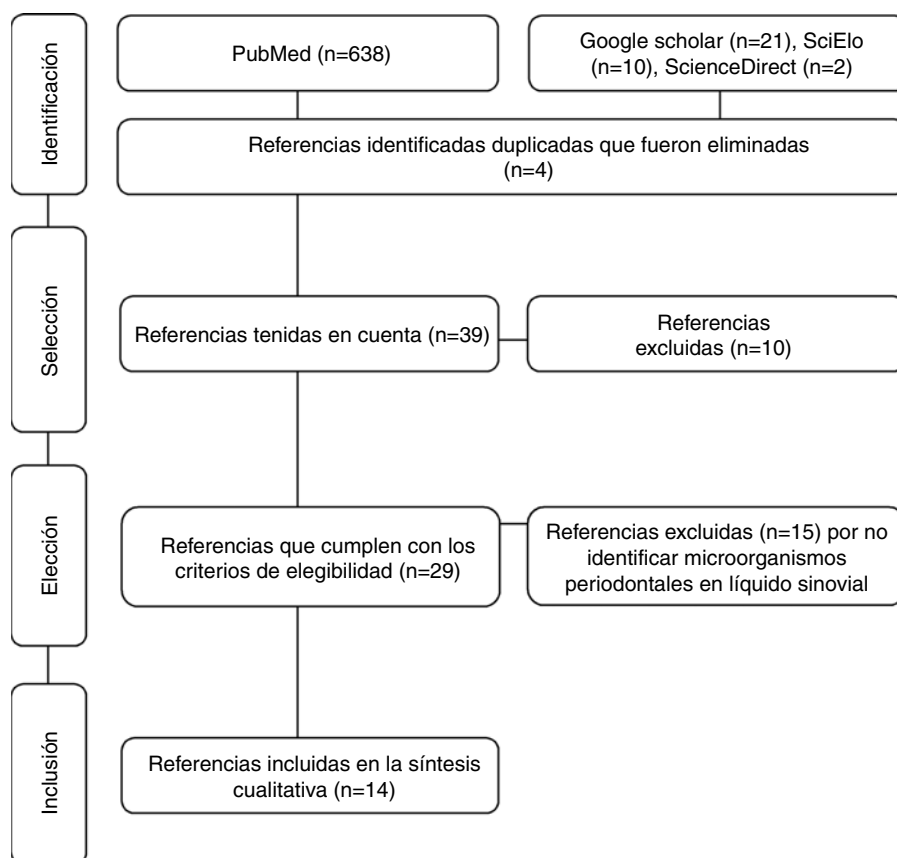


Figura 1 – Diagrama de flujo de la búsqueda sistemática de la información de acuerdo con la metodología PRISMA.

inmunoabsorción enzimática (ELISA) para determinar los niveles de anticuerpos anti-CCP y de anticuerpos IgG e IgA. Solo un estudio hizo cultivo en diferentes medios como agar sangre de corazón-cerebro y tripticasa de soja. En todos los estudios las diferentes pruebas de detección dieron positivo para *P. gingivalis* en líquido sinovial. Cuatro estudios diagnosticaron la EP a través de métodos estandarizados (de acuerdo con el Group C consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology, sondaje de la profundidad de la bolsa periodontal y el índice de inflamación gingival de Silness y Loe) y 6 diagnosticaron AR de acuerdo con los criterios de la American Rheumatism Association. Los estudios concluyen que existe evidencia que permite asociar la EP y la AR, además de apuntar que *P. gingivalis* puede desempeñar un papel importante en la etiopatogénesis de la AR.

De acuerdo con la ficha de lectura crítica OSTEBA para estudios comparativos no experimentales, 6 publicaciones presentaron un nivel de evidencia alto. Dentro de estas se encuentran los estudios que emplearon alguna técnica molecular para detectar ADN de microorganismos periodontales o anticuerpos específicos para algunas especies en líquido sinovial. Un estudio observacional presentó nivel de evidencia bajo debido a que solo diagnosticó EP en pacientes con AR, y a que la asociación entre estas 2 enfermedades se basó en la literatura citada. Para 7 publicaciones el formato no fue relevante. Asimismo, se identificó que los estudios que tienen nivel de evidencia alto fueron publicados en revistas científicas con indicadores de calidad igualmente altos (tabla 2).

Discusión

La EP y la AR, 2 enfermedades de origen infeccioso y autoinmune, respectivamente, que incluyen procesos inflamatorios crónicos, son un modelo propicio para determinar si existe una relación de doble vía^{14,15}. Ambas enfermedades se caracterizan por una reacción inflamatoria que causa la destrucción de los tejidos blandos y mineralizados (hueso y cartílago) alterando la morfofunción de las articulaciones (tipo gónfosis para los dientes y sinovial para las articulaciones óseas)^{20,21}. Asimismo, se han observado patrones similares de curso natural y patogénesis, respuesta inmune, susceptibilidad genética, infiltración celular y expresión aumentada de enzimas y citoquinas, hasta tal punto que las implicaciones del tratamiento tanto de la EP como de la AR incluyen manejo de los síntomas clínicos y modulación de la respuesta inmune²².

Se cree que los microorganismos periodontales producen una inflamación crónica periodontal y que pueden exacerbar la AR en individuos genéticamente susceptibles, asociado a la detección de ADN y de anticuerpos IgG e IgA en el líquido sinovial contra bacterias periodontales del complejo rojo —colonizadores tardíos— como *P. gingivalis*, *T. forsythia* y *T. denticola*; bacterias del complejo naranja —colonizadores intermedios— como *P. intermedia* y *P. nigrescens*, y bacterias del complejo verde —colonizadores tempranos— como *A. actinomycetemcomitans*^{24,28,71}. Además, debido a la capacidad de citrulinar proteínas por *P. gingivalis*, se ha propuesto que

Tabla 1 – Artículos obtenidos a través de la búsqueda sistemática mediante metodología PRISMA

Autor	Año	País	Tipo de estudio	Muestra	Diagnóstico AR	Diagnóstico EP	Método de detección	Microorganismos periodontales asociados	Prevalencia (%) de microorganismos periodontales	Conclusión
Moen K et al. ⁷⁴	2003	Noruega	Observacional descriptivo	104 pacientes (56 hombres) y 48 mujeres, 52 con diagnóstico de AR (34 mujeres y 18 hombres), 9 con OA (5 mujeres y 5 hombres) y 43 con otras enfermedades articulares no AR (16 mujeres y 27 hombres)	Los pacientes fueron diagnosticados con AR de acuerdo con los criterios del American College of Rheumatology	No se realizó diagnóstico	Ensayo de inmutación noabsorción enzimática (ELISA) para determinar los niveles de anticuerpos IgG e IgA en líquido sinovial para microorganismos periodontales específicos	P. gingivalis P. intermedia B. forsythus Candida albicans	No se cuantificó ADN	Se demostró que en el líquido sinovial se encuentran niveles elevados de anticuerpos contra algunos microorganismos periodontales (significativamente mayores para P. intermedia y B. forsythus en pacientes con AR) La evidencia clínica sugiere que los pacientes con AR tienen mayor prevalencia de pérdida de inserción periodontal
Detert et al. ⁷⁵	2008	Alemania	Observacional descriptivo	57 pacientes (49 mujeres y 8 hombres) diagnosticados con AR con edad media $52,1 \pm 13,0$ años 52 pacientes (43 mujeres y 9 hombres) sin diagnóstico de AR con edad media $52,1 \pm 13,7$ años	Los pacientes fueron diagnosticados con AR de acuerdo con los criterios del American College of Rheumatology	Los pacientes fueron diagnosticados de EP a través del sondaje de la bolsa periodontal y el índice de inflamación gingival de Silness y Loe	No se realizó detección	Se asocia la inflamación de los tejidos periodontales a la biopelícula bacteriana ante la dificultad de higiene oral	No se cuantificó ADN	La evidencia clínica sugiere que los pacientes con AR tienen mayor prevalencia de pérdida de inserción periodontal
Martínez-Martínez et al. ⁷⁶	2009	México	Observacional descriptivo	19 pacientes con EP y AR	Los pacientes fueron diagnosticados de acuerdo con los criterios del American College of Rheumatology	Los pacientes fueron diagnosticados de acuerdo a la profundidad de la bolsa periodontal	PCR específico para 16S rARNa partir de fluido crevicular y líquido sinovial. Cultivo de líquido sinovial en diferentes medios como agar sangre de corazón-cerebro y triptícase de soja	P. intermedia P. gingivalis Prevotella nigrescens T. denticola A. actinomycetemcomitans T. forsythia	P. intermedia (89,4) P. gingivalis (57,8%) Prevotella nigrescens (21,0%) T. denticola (31,5%) A. actinomycetemcomitans (15,7%) T. forsythia (10,5%)	Se sugiere que el ADN de microorganismos periodontales puede tener un papel en la etiología de la AR. De igual forma se sugiere que la posible ruta de transporte del ADN bacteriano desde la bolsa periodontal hasta la articulación sinovial es en forma libre en la sangre

- Tabla 1 (Continuación)

Autor	Año	País	Tipo de estudio	Muestra	Diagnóstico AR	Diagnóstico EP	Método de detección	Microorganismos periodontales asociados	Prevalencia (% de microorganismos periodontales)	Conclusión
Ogrendik ⁸⁰	2009	Japón	Revisión de la literatura	Se presenta una revisión de la literatura basada en la relación que existe entre la AR y los microorganismos periodontales	No se realizó diagnóstico	No se realizó diagnóstico	No se realizó detección	<i>P. gingivalis</i>	No se cuantificó ADN	La evidencia presentada indica que los microorganismos periodontales pueden asociarse directamente con la etiopatogénesis, las bacterias orales se asocian directamente con la etiopatogénesis de la AR
De Pablo et al. ⁷⁷	2009	Reino Unido	Revisión de la literatura	Se presenta una revisión de la literatura en la que se considera que la patogénesis de la EP cuenta con posibles agentes causales de AR	No se realizó diagnóstico	No se realizó diagnóstico	No se realizó detección	<i>P. gingivalis</i>	No se cuantificó ADN	Los pacientes con AR tienen una mayor prevalencia de EP. La evidencia emergente indica que la EP establecida podría tener un papel causal directo en el inicio y sostenimiento de la respuesta inflamatoria de la AR
Berthelot y Le Goff ⁷⁸	2010	Francia	Revisión de la literatura	Se presenta una revisión de la literatura que discute la pérdida de tolerancia inmunológica de los pacientes con AR y la manera como los microorganismos periodontales contribuyen al aumento de esta condición	No se realizó diagnóstico	No se realizó diagnóstico	No se realizó detección	<i>P. gingivalis</i> <i>A. actinomycetem-comitans</i> <i>F. nucleatum</i> <i>P. intermedia</i> <i>T. denticola</i> <i>E. corrodens</i> <i>C. rectus</i> <i>B. forsythus</i> <i>S. oralis</i>	No se cuantificó ADN	Los microorganismos periodontales (especialmente <i>P. gingivalis</i>) contribuyen a la pérdida de tolerancia autoinmunitaria en los pacientes con AR

- Tabla 1 (Continuación)

Autor	Año	País	Tipo de estudio	Muestra	Diagnóstico AR	Diagnóstico EP	Método de detección	Microorganismos asociados	Prevalencia (%) de microorganismos periodontales	Conclusión
Mangat et al. ³¹	2010	Reino Unido	Revisión de la literatura	Se presenta una revisión de la literatura en la que se considera la citrulínación como principal agente etiopatogénico de la AR	No se realizó diagnóstico	No se realizó diagnóstico	No se realizó detección	<i>P. gingivalis</i>	No se cuantificó ADN	Se evidencia que, al tener <i>P. gingivalis</i> actividad enzimática PAD y capacidad de citrulínación, esta se constituye en un posible agente etiopatogénico de AR en pacientes que desarrollan y sostienen EP
Ballini et al. ⁷⁹	2010	Italia	Observacional descriptivo	22 pacientes (9 mujeres y 13 hombres) con edades entre 41 y 76 años. Tres pacientes con AR y 19 sin AR	Los pacientes fueron diagnosticados con AR de acuerdo con los criterios de la American Rheumatism Association	Los pacientes fueron diagnosticados con EP a través del sondaje de la bolsa periodontal	Ensayo de inmutación noabsorción enzimática (ELISA) para determinar los niveles de anticuerpos anti-CCP	<i>P. gingivalis</i>	No se cuantificó ADN	Se sugiere que la capacidad de citrulínación de <i>P. gingivalis</i> contribuye al aumento de anticuerpos anti-CCP exacerbando el cuadro inflamatorio e inmunológico de los pacientes con AR y propiciando la presencia de dichos anticuerpos en pacientes sanos
Ogrendik ⁸⁰	2012	Turquía	Revisión de la literatura	Se presenta una revisión de la literatura basada en la etiopatogenia de la EP y de la AR, haciendo énfasis en que el punto de unión de las 2 afecciones se encuentra fundamentalmente en el desafío microbiano de los microorganismos periodontales	No se realizó diagnóstico	No se realizó diagnóstico	No se realizó detección	<i>P. gingivalis</i> <i>P. intermedia</i> <i>P. melaninogenica</i> <i>T. forsythia</i>	No se cuantificó ADN	Basándose en la literatura, se concluye que los microorganismos periodontales en el líquido crevicular, y que estos son un factor que contribuye a la etiopatogenia de la AR

- Tabla 1 (Continuación)

Autor	Año	País	Tipo de estudio	Muestra	Diagnóstico AR	Diagnóstico EP	Método de detección	Microorganismos periodontales asociados	Prevalencia (%) de microorganismos periodontales	Conclusión
Témoin et al. ⁸¹	2012	EE. UU.	Observacional descriptivo	36 pacientes (27 mujeres y 9 hombres) de los cuales 11 fueron diagnosticados de AR y 25 de OR	Los pacientes fueron diagnosticados de AR de acuerdo con los criterios del <i>American College of Rheumatology</i>	Los pacientes fueron diagnosticados de EP a través del sondaje de la bolsa periodontal y del índice de inflamación gingival de Silness y Loe	PCR específico para 16S rARN a partir de fluido crevicular y líquido sinovial	<i>F. nucleatum</i> (2,7%)	<i>F. nucleatum</i> (2,7%)	El ADN de <i>F. nucleatum</i> pudo ser detectado en fluido crevicular y líquido sinovial de pacientes con AR y OA
Bautista et al. ⁴³	2012	Colombia	Revisión de la literatura	Se presenta una revisión de la literatura en la que se evidencia que la EP (específicamente la periodontitis crónica) se constituye en un factor de riesgo para desarrollar AR	No se realizó diagnóstico	No se realizó diagnóstico	No se realizó detección	<i>P. gingivalis</i>	No se cuantificó ADN	Si bien la etiología de la EP y la AR es incierta, los microorganismos pueden desempeñar un papel importante en la pérdida de autotolerancia y desarrollo de autoinmunidad. <i>P. gingivalis</i> puede estar comprometida en la amplificación de la respuesta inmune en individuos susceptibles genéticamente. Al estudiar la EP como factor de riesgo de AR se encuentra que ADN de microorganismos periodontales y niveles altos de anticuerpos IgG se han detectado en muestras de líquido sinovial de pacientes con AR y también tienen un nivel significativamente más alto de IgG
Kaur ⁸²	2012	Australia	Revisión sistemática de la literatura	Se presenta una revisión sistemática de la literatura que incluyó estudios que relacionaran la AR y la EP	No se realizó diagnóstico	No se realizó diagnóstico	No se realizó detección	<i>P. gingivalis</i> <i>P. intermedia</i> <i>T. forsythia</i>	No se cuantificó ADN	Si bien la etiología de la EP y la AR es incierta, los microorganismos pueden desempeñar un papel importante en la pérdida de autotolerancia y desarrollo de autoinmunidad. <i>P. gingivalis</i> puede estar comprometida en la amplificación de la respuesta inmune en individuos susceptibles genéticamente. Al estudiar la EP como factor de riesgo de AR se encuentra que ADN de microorganismos periodontales y niveles altos de anticuerpos IgG se han detectado en muestras de líquido sinovial de pacientes con AR y también tienen un nivel significativamente más alto de IgG

- Tabla 1 (Continuación)

Autor	Año	País	Tipo de estudio	Muestra	Diagnóstico AR	Diagnóstico EP	Método de detección	Microorganismos periodontales asociados	Prevalencia (%) de microorganismos periodontales	Conclusión
Reichert et al. ⁸³	2013	Alemania	Observacional descriptivo	42 pacientes con AR (17 mujeres y 25 hombres) con edad media 53,8 ± 16,7 años. Ciento cuatro pacientes sin AR (60 mujeres y 54 hombres) con edad media 56,1 ± 15,2 años	Los pacientes fueron diagnosticados con AR por 2 especialistas en reumatología de acuerdo con los criterios del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative	Los pacientes fueron diagnosticados con EP por 2 especialistas en periodoncia de acuerdo con el Group C consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology	PCR específico para 16S rARN a partir de fluido crevicular y líquido sinovial	A. actinomycetemcomitans P. gingivalis P. intermedia T. forsythia T. denticola	A. actinomycetemcomitans (0%) P. gingivalis (11,9%) P. intermedia (8,0%) T. forsythia (7,9%) T. denticola (8,0%)	El ADN de microorganismos periodontales pudo ser detectado en líquido sinovial de pacientes con y sin AR. Se detectó P. gingivalis en un mayor número de pacientes con AR respecto al grupo control
Ghotaslou et al. ⁸⁴	2016	Irán	Observacional descriptivo	42 pacientes (28 mujeres y 14 hombres) de los cuales 22 fueron diagnosticados con AR y 20 pacientes no tuvieron diagnóstico de AR	No se realizó diagnóstico	No se realizó diagnóstico	rtPCR a partir de líquido sinovial	P. gingivalis	P. gingivalis (13,6%)	Se detectó ADN de P. gingivalis en líquido sinovial de pacientes con AR, por lo cual se puede evidenciar que este microorganismo periodontal contribuye con la patogénesis de la AR

Tabla 2 – Indicadores de calidad de las revistas en donde fueron publicados los artículos incluidos en este estudio^a

Autor	Año de publicación	Revista/editorial/país	Calidad de la evidencia de acuerdo con las fichas de lectura crítica OSTEBA	Factor de impacto/percentil JCR-Thomson Reuters	Índice H y percentil SJR-Scimago	Índice H5 Google Scholar	Categoría Publindex Colcienas
Moen et al. ⁷⁴	2003	<i>Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology/American Society of Microbiology/Estados Unidos</i>	Alta	1.809/Q3	-	-	-
Detert et al. ⁷⁵	2008	<i>Journal of Periodontology/American Academy of Periodontology/Estados Unidos</i>	Baja	1.961/Q2	119/Q2	51	-
Martínez-Martínez et al. ⁷⁶	2009	<i>Journal of Clinical Periodontology/Wiley-Blackwell/Dinamarca</i>	Alta	3.610/Q1	109/Q1	59	A1
Ogrendik ⁸⁰	2009	<i>Modern Rheumatology/Springer/Japón</i>	No afecta	-	39/Q1	34	A1
De Pablo et al. ⁷⁷	2009	<i>Nature reviews Rheumatology/Nature Publishing Group/Reino Unido</i>	No afecta	-/Q4	78/Q1	67	A1
Berthelot y Le Goff ⁷⁸	2010	<i>Joint Bone Spine/Elsevier/Francia</i>	No afecta	1.947/Q3	57/Q2	38	A2
Mangat et al. ³¹	2010	<i>Arthritis Research and Therapy/BioMed Central/Reino Unido</i>	No afecta	-	-	-	C
Ballini et al. ⁷⁹	2010	<i>International Journal of Immunopathology and Pharmacology/SAGE/Italia</i>	Alta	-	-	-	B
Ogrendik ⁸⁰	2012	<i>Discovery Medicine/Discovery Medicine/Estados Unidos</i>	No afecta	2.965/Q2	33/Q1	39	C
Témoin et al. ⁸¹	2012	<i>Journal of Clinical Rheumatology/Lippincott Williams & Wilkins/Estados Unidos</i>	Alta	1.183/Q4	39/Q2	28	A2
Bautista et al. ⁴³	2012	<i>Revista Colombiana de Reumatología/Asociación Colombiana de Reumatología/Colombia</i>	No afecta	-	-	5	A2
Kaur ⁸²	2012	<i>JBI Library of Systematic Reviews/Wolters Kluwer /Australia</i>	No afecta	-	-	-	-
Reichert et al. ⁸³	2013	<i>Journal of Clinical Periodontology/Wiley-Blackwell/Dinamarca</i>	Alta	3.610/Q1	109/Q1	59	A1
Ghotaslou et al. ⁸⁴	2016	<i>International Journal of Medical Research and Health Sciences/Thompson Reuters/India</i>	Alta	-	-	-	-

^a Estado de las revistas a 2017.

este patógeno periodontal activa la respuesta de tipo humoral tras la producción de anticuerpos anti-CCP, con lo que la EP puede ser un factor de riesgo en AR^{14,50,55,57,74,85,86}. Se conoce que la mayoría de los anticuerpos anti-CCP en pacientes con susceptibilidad genética (epítoto compartido) son contra *P. gingivalis*^{24,87}, lo cual resulta de relevancia clínica para el diagnóstico temprano de la AR⁸⁷.

De acuerdo con los resultados presentados por 6 de los 14 estudios incluidos en esta revisión sistemática de la literatura, la discusión se va a centrar en la detección de anticuerpos específicos para microorganismos periodontales y en la prevalencia de microorganismos periodontales en el líquido sinovial de pacientes con AR.

Detección de anticuerpos inmunoglobulina G e inmunoglobulina A para periodontopatógenos en líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide

En la lesión inicial de la EP se produce IL-1 y TNF- α por los neutrófilos y macrófagos infiltrantes y por la activación de las células endoteliales, y se produce IL-8, una citoquina con actividad quimiotáctica para la llegada de más polimorfonucleares neutrófilos en el ambiente subgingival —mediante netosis— en el sitio en donde se encuentran las bacterias⁸. Una vez establecida la lesión (gingivitis) se desencadena la respuesta inmune adaptativa con la acumulación de linfocitos T CD4 + del perfil Th1, quienes producen IFN γ e IL-2 para promover la actividad de macrófagos y coestimular los linfocitos B que producen anticuerpos tipo IgG e IgA⁸⁸. Con ello, la lesión avanza hasta la formación de la bolsa periodontal o de la recesión gingival por pérdida de inserción (periodontitis), lo cual conduce a la aparición de una microbiota más patogénica representada por bacterias gram negativas anaerobias⁷¹. Esta lesión presenta como características inmunológicas una respuesta inmune innata disminuida, abundantes plasmocitos (50%) y linfocitos T CD4 + del perfil Th2 que producen IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 para favorecer la producción de IgG4 e IgE por parte de linfocitos B, de tal forma que con este perfil se suprime la actividad de los macrófagos^{5,6}. Sin embargo, hay estudios que muestran la sobreestimulación de monocitos, macrófagos y fibroblastos gingivales que producen más IL-1 β , TNF α y MMP, generando un ambiente inflamatorio dirigido por el perfil Th1 o Th17, efecto que caracteriza la naturaleza cíclica de la EP⁸.

Moen et al.⁷⁴ realizaron un ELISA para determinar los niveles de anticuerpos IgG e IgA específicos para 3 periodontopatógenos en muestras de líquido sinovial de individuos sanos e individuos diagnosticados de enfermedad articular que tuvieran EP. Encontraron niveles de anticuerpos IgG específicos para *P. gingivalis* —con valores de p sin significación estadística— y de IgA específicos para *P. intermedia* y *B. forsythus* aumentados —con valores p con significación estadística— en individuos con AR respecto a individuos con osteoartritis o individuos sanos. Lo que sugiere que en individuos con AR y EP los linfocitos B presentan una mayor activación y una mayor producción de anticuerpos dirigidos de forma específica contra antígenos de *P. intermedia* y *B. forsythus*, de tal forma que existen mecanismos de captura de ADN bacteriano por parte de la membrana sinovial, además del depósito de complejos inmunes antígeno-anticuerpo en el compartimento sinovial y de células plasmáticas en los tejidos sinoviales⁷⁴. En el caso

específico de *P. gingivalis*, aunque no hubo diferencia entre los niveles de IgG e IgA entre los diferentes individuos que conformaron la muestra del estudio, este periodontopatógeno parece ser un eslabón que conecta la EP y la AR, debido a que anticuerpos IgG específicos contra *P. gingivalis* hacen una reacción cruzada contra neoantígenos del huésped (vimentina, colágeno tipo II, α -enolasa y fibrinógeno)^{45,46}.

Teniendo en cuenta que *P. gingivalis* tiene actividad PAD para citrulinar las gingipaínas como mecanismo de virulencia, los anticuerpos específicos para estos antígenos citrulinados al circular por sangre pueden reconocer péptidos citrulinados en otros tejidos del cuerpo, incluyendo las articulaciones sinoviales, en donde la actividad PAD humana es mucho más frecuente en los estados proinflamatorios⁵⁶. De esta forma, cuando los anticuerpos IgG específicos para *P. gingivalis* reconocen los péptidos citrulinados propios, se forman complejos inmunes que desencadenan las funciones efectoras de la inmunidad humoral, las cuales incluyen la activación de neutrófilos, monocitos y macrófagos, la activación de la vía clásica del complemento y la activación de macrófagos que favorecen el estado proinflamatorio crónico⁵⁰. Estos complejos inmunes activan una respuesta de hipersensibilidad tipo III, en la cual el proceso inflamatorio que contribuye a la pérdida de la tolerancia inmunológica exagera el cuadro clínico de la EP y de la AR^{26,46,47,51}.

En este sentido, Ballini et al. determinaron los niveles aumentados de anticuerpos anti-CCP a través de ELISA, en pacientes con EP y AR, sugiriendo que la capacidad de citrulinar de *P. gingivalis* contribuye a la exacerbación del cuadro inflamatorio e inmunológico de los pacientes con AR⁷⁹. Por otro lado, resulta fundamental tener en cuenta que la AR es una enfermedad autoinmune, en la cual la susceptibilidad genética se ha comprobado⁴³. En AR los principales alelos de susceptibilidad están presentes principalmente en HLA-DRB1 y sus variantes, todas ellas asociadas al motivo EQKRAA, lo cual se localiza en la tercera región hipervariable de la cadena DRB que constituye parte de la hendidura de unión peptídica —reconocida como el epítoto compartido de la molécula de MHC clase II— para vimentina, colágeno tipo II, α -enolasa y fibrinógeno citrulinado^{32,34}. De esta forma, la cadena β del alelo HLA-DRB1 se constituye en el mayor riesgo genético (susceptibilidad y progresión) de la AR, porque al unirse a la citrulina da inicio a respuestas inmunológicas a través de la producción de IgA e IgG por parte de linfocitos B activados y la estimulación de macrófagos mediante la síntesis de IL-17, FN- γ , TNF- α e IL-6 por parte de linfocitos T CD4+. Por lo tanto, HLA-DRB1 se comporta como un factor de riesgo para la producción de anti-CCP y desencadenar AR^{43,87,89-91}.

Detección de ADN de periodontopatógenos en líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide

Una de las hipótesis planteadas dentro de la relación entre EP y AR es que los periodontopatógenos hacen bacteriemia desde el surco gingival y colonizan los tejidos sinoviales, lugar en el que alteran la tolerancia inmunológica e inducen daño tisular por activación de las 2 vías del complemento, el montaje de trampas para los neutrófilos, la degradación de la matriz extracelular del cartilago articular y la resorción ósea del hueso subcondral⁴⁸.

De esta forma, Martínez-Martínez et al. identificaron ADN bacteriano por PCR en el 100% de muestras del líquido sinovial (84,2%) de 19 pacientes con EP y AR. Las especies de periodontopatógenos identificadas fueron *P. intermedia* (89,4%), *P. gingivalis* (57,8%), *Prevotella nigrescens* (21,0%), *T. denticola* (31,5%), *A. actinomycetemcomitans* (15,7%) y *Tanarella forsythen-sis* (10,5%). Sin embargo, no se pudo comprobar que hubiese células bacterianas viables al resultar negativo el crecimiento bacteriano por cultivo. Los autores sugirieron que el ADN bacteriano pudo ser transportado desde los tejidos periodontales hacia los tejidos sinoviales de forma intracelular en leucocitos y células dendríticas o por bacteriemia⁷⁶. A partir de esta ruta de diseminación se ha evidenciado que el ADN bacteriano contiene motivos CpG capaces de estimular la respuesta inmune innata tras la activación de receptores tipo Toll y la posterior liberación de citoquinas proinflamatorias, lo que se podría constituir en un punto clave para la relación entre la EP y la AR⁹².

Reichert et al.⁸³ utilizaron una prueba de PCR para detectar ADN bacteriano en muestras de fluido crevicular y líquido sinovial de 42 pacientes con AR y 114 con enfermedad no reumatoide. Los autores identificaron, en 28 pacientes con AR, ADN de *P. intermedia* (19,0%), *T. forsythia* (16,7%), *P. gingivalis* (16,7%), *T. denticola* (8,0%) y *A. actinomycetemcomitans* (2,4%). Estos hallazgos les permitieron afirmar que la prevalencia de microorganismos periodontales en líquido sinovial —específicamente *P. gingivalis* (16,7% en individuos con AR versus 3,5% en individuos sanos, $p=0,045$)— puede tener un papel fundamental en la etiología de la AR⁸³. Témoín et al. también detectaron ADN bacteriano en líquido sinovial (2 de 11 pacientes diagnosticados con AR y 3 de 25 pacientes con osteoartritis), siendo la prueba de PCR positiva para *F. nucleatum* (2,7%) en fluido crevicular y líquido sinovial de pacientes con AR⁷⁹. Finalmente, Ghotaslou et al. detectaron *P. gingivalis* en 3 pacientes con AR (13,6%) a través de *real time* PCR (rtPCR) en líquido sinovial —con valores p sin significación estadística respecto al grupo control—, concluyendo que al ser mayor la cantidad de ADN en pacientes con AR este microorganismo periodontal podría contribuir con la patogénesis de la AR⁸⁴.

Nivel de evidencia

Si bien el nuevo conocimiento científico no siempre modifica la conducta de la atención clínica, resulta importante evaluar la calidad de la evidencia, la validez de los resultados y la calidad metodológica de las investigaciones⁹²⁻⁹⁴. De esta forma, 6 estudios descriptivos que fueron incluidos en esta revisión, que emplearon algún método estandarizado para diagnosticar EP y AR, y que detectaron la presencia de ADN de bacterias periodontales (o sus anticuerpos IgG e IgA) en líquido sinovial, tuvieron nivel de evidencia alto y fueron publicados en revistas arbitradas de alto impacto, específicamente los estudios de Martínez-Martínez et al.⁷⁶, Témoín et al.⁸¹ y Reichert et al.⁸³. Sin embargo, se debe tener en cuenta el sesgo de publicación que ha sido asociado, en lo fundamental, a las conductas editoriales de las revistas científicas y a las diferentes estrategias con las que se mide el impacto de las mismas (por ejemplo índices de citación), las cuales —no necesariamente— garantizan que los resultados puedan res-

paldar la toma de decisiones clínicas basadas en la «mejor evidencia» disponible^{95,96}.

Conclusiones

De acuerdo con los resultados y con el nivel de evidencia de los artículos incluidos, y con los indicadores de calidad de las revistas en las que fueron publicados, resulta posible concluir —de forma general— que la presencia de microorganismos periodontales en el líquido sinovial de pacientes con EP y AR podría explicar:

1. Los niveles aumentados ($p < 0,05$) de anticuerpos IgG e IgA específicos para *P. gingivalis* en líquido sinovial, además del aumento de los niveles de anticuerpos anti-CCP, fueron asociados a la presencia de *P. gingivalis*, debido a su función enzimática PAD y a su capacidad de citrulinar proteínas, lo que se ha considerado como el enlace biológico plausible entre ambas enfermedades.
2. La prevalencia de ADN de *P. gingivalis* —principalmente— y de otros microorganismos periodontales (*F. nucleatum*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. nigrescens* y *T. denticola*) en líquido sinovial, reportada en los estudios, refuerza el paradigma de que ambas enfermedades pueden estar ligadas, debido a que la biopelícula oral ejerce un estímulo constante en el sistema inmune, lo que puede estar asociado al proceso inflamatorio crónico local con inflamación sistémica de bajo grado.

Sin embargo, la evidencia que ofrecen los estudios incluidos en esta revisión sistemática no pone de manifiesto que *P. gingivalis* sea un factor etiológico de la AR en humanos. A pesar de que su ADN ha sido identificado en muestras de líquido sinovial humano, que *P. gingivalis* estimule la producción de anticuerpos anti-CCP en los tejidos que infecta, incluso en las articulaciones sinoviales, tal y como ha sido comprobado en modelos animales, aún es una posibilidad.

Financiación

Este artículo original deriva del proyecto de investigación Asociación entre estrés académico y niveles de proteína C reactiva en estudiantes de la carrera de medicina de la Pontificia Universidad Javeriana Cali, el cual fue financiado por la Convocatoria Interna 2015-2016 de la Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

Conflicto de intereses

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Armitage G. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2004;34:9-21.

2. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: A common cause of persistent infections. *Science*. 1999;284:1318-22.
3. Betancourth M, Botero JE, Rivera SP. Biopelículas: una comunidad microscópica en desarrollo. *Colomb Med*. 2004;35 Supl 1:34-9.
4. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*. 1976;34:235-49.
5. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: An introduction. *Periodontology* 2000. 1994;14:9-11.
6. Colombo AP, Haffajee AD, Dewhirst FE, Paster BJ, Smith CM, Cugini MA, et al. Clinical and microbiological features of refractory periodontitis subjects. *J Clin Periodontol*. 1998;25:169-80.
7. Betancourth M, Arce R, Botero J, Jaramillo A, Cruz C, Contreras A. Microorganismos inusuales en surcos y bolsas periodontales. *Colomb Med*. 2006;37:6-14.
8. Botero JE. The immune response in the periodontium: From health to disease and therapeutic implications. *Rev Fac Odontol Univ Antioq*. 2009;21:122-8.
9. Ministerio de Salud y Protección Social. IV Estudio Nacional de Salud Bucal ENSAB IV. Situación en Salud Bucal. Ministerio de Salud y Protección Social: Bogotá; 2014.
10. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ*. 1993;306:688-91.
11. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: Associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Dis*. 2008;14:191-203.
12. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol*. 1996;67 10 Suppl:1103-13.
13. Scannapieco FA. Role of oral bacteria in respiratory infection. *J Periodontol*. 1999;70:793-802.
14. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: The humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation*. 2004;28:311-8.
15. Scott DL, Steer S. The course of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:943-67.
16. Díaz-Rojas JA, Dávila-Ramírez FA, Quintana-López G, Aristizábal-Gutiérrez F, Browne P. Prevalencia de artritis reumatoide en Colombia: una aproximación basada en la carga de la enfermedad durante el año 2005. *Rev Colomb Reumatol*. 2016;23:11-6.
17. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;62:1580-8.
18. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:114-23.
19. Raptopoulou A, Sidiropoulos P, Katsouraki M, Boumpas DT. Anti-citrulline antibodies in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis: Evolving concepts. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2007;44:339-63.
20. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J Clin Periodontol*. 2000;27:267-72.
21. Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol*. 2003;30:761-72.
22. Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gülmez E, Kleber BM, Bernimoulin JP, et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene and periodontitis. *J Periodontol*. 2008;79:979-86.
23. Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan BV, Reimold A, Griffiths GR, et al. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: A pilot study. *J Periodontol*. 2010;81:223-30.
24. Ogrendik M, Kokino S, Ozdemir F, Bird PS, Hamlet S. Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis. *Med Gen Med*. 2005;7:2.
25. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Canella AC, et al. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol*. 2009;9:38-42.
26. Hitchon CA, Chandad F, Ferucci ED, Willemze A, Ioan-Facsinay A, van der Woude D, et al. Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. *J Rheumatol*. 2010;37:1105-12.
27. Koziel J, Mydel P, Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: An updated review. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:408.
28. Montgomery AB, Lugli EB, Venables PJ. Is citrullination the missing link between periodontal disease and rheumatoid arthritis? *Curr Oral Health Rep*. 2015;2:30-6.
29. Ogrendik M. Rheumatoid arthritis is linked to oral bacteria: Etiological association. *Mod Rheumatol*. 2009;19:453-6.
30. Makrygiannakis D, af Klint E, Lundberg IE, Löfberg R, Ulfgren AK, Klareskog L, et al. Citrullination is an inflammation-dependent process. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1219-22.
31. Mangat P, Wegner N, Venables P, Potempa J. Bacterial and human peptidylarginine deiminases targets for inhibiting the autoimmune response in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther*. 2010;12:209-18.
32. Valesini G, Gerardi MC, Iannuccelli C, Pacucci VA, Pendolino M, Shoenfeld Y. Citrullination and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2015;14:490-7.
33. Tarcsa E, Marekov LN, Mei G, Melino G, Lee SC, Steinert PM. Protein unfolding by peptidylarginine deiminase, substrate specificity and structural relationships of the natural substrates trichohyalin and filaggrin. *J Biol Chem*. 1996;271:30709-16.
34. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365:2205-19.
35. Chabaud M, Fossiez F, Taupin JL, Miossec P. Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines. *J Immunol*. 1998;161:409-14.
36. Zhang L, Li YG, Li YH, Qi L, Liu XG, Yuan CZ, et al. Increased frequencies of Th22 cells as well as Th17 cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2012;7:e31000.
37. Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, Forsthuber TG. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine*. 2015;74:5-17.
38. Haringman JJ, Gerlag DM, Zwinderman AH, Smeets TJ, Kraan MC, Baeten D, et al. Synovial tissue macrophages: A sensitive biomarker for response to treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:834-8.
39. Seibl R, Birchler T, Loeliger S, Hossle JP, Gay RE, Saurenmann T, et al. Expression and regulation of Toll-like receptor 2 in rheumatoid arthritis synovium. *Am J Pathol*. 2003;162:1221-7.
40. Cooles FAH, Isaacs JD. Pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:233-40.
41. Reveille JD. The genetic contribution to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1998;10:187-200.
42. Klareskog L, Rönnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:651-75.
43. Bautista W, Unriza-Puin SR, Munevar JC, Lafaurie G, Valle RR, Romero MC. Papel de la enfermedad periodontal en el

- desarrollo de entidades inflamatorias de etiología autoinmune: implicaciones clínicas y desafíos terapéuticos. *Rev Colomb Reumatol.* 2012;19:84-91.
44. Damgaard D, Senolt L, Nielsen MF, Pruijn GJ, Nielsen CH. Demonstration of extracellular peptidylarginine deiminase (PAD) activity in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis using a novel assay for citrullination of fibrinogen. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:498-505.
 45. Moreno S, Contreras A. Functional differences of *Porphyromonas gingivalis* Fimbriae in determining periodontal disease pathogenesis: A literature review. *Colomb Med.* 2013;44:48-56.
 46. Moreno S, Contreras A. Factores de virulencia de *Porphyromonas gingivalis*. *Fund J J Carraro.* 2013;37:16-27.
 47. Potempa J, Sroka A, Imamura T, Travis J. Gingipains, the major cysteine proteinases and virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*: Structure, function and assembly of multidomain protein complexes. *Curr Protein Pept Sci.* 2003;4:397-407.
 48. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2662-72.
 49. Mikuls TR, Thiele GM, Deane KD, Payne JB, O'Dell JR, Yu F. *Porphyromonas gingivalis* and disease-related autoantibodies in individuals at increased risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1-15.
 50. Maresz KJ, Hellvard A, Sroka A, Adamowicz K, Bielecka E, Koziel J. *Porphyromonas gingivalis* facilitates the development and progression of destructive arthritis through its unique bacterial peptidylarginine deiminase (PAD). *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003627.
 51. König MF, Paracha AS, Moni M, Bingham CO 3rd, Andrade F. Defining the role of *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase (PPAD) in rheumatoid arthritis through the study of PPAD biology. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:2054-61.
 52. Bright R, Proudman SM2, Rosenstein ED. Is there a link between carbamylation and citrullination in periodontal disease and rheumatoid arthritis? *Med Hypotheses.* 2015;84:570-6.
 53. 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. *Sci Transl Med.* 2016;8, 369ra176.
 54. McHugh J. Rheumatoid arthritis: New model linking periodontitis and RA. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:66.
 55. Janssen KM, Vissink A, de Smit MJ, Westra J, Brouwer E. Lessons to be learned from periodontitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25:241-7.
 56. Scher JU, Bretz WA, Abramson SB. Periodontal disease and subgingival microbiota as contributors for rheumatoid arthritis pathogenesis: Modifiable risk factors? *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:424-9.
 57. Rosenstein ED, Kushner LJ, Kramer N. Rheumatoid arthritis and periodontal disease: A rheumatologist's perspective. *Curr Oral Health Rep.* 2015;2:9-19.
 58. Payne JB, Golub LM, Thiele GM, Mikuls TR. The Link between periodontitis and rheumatoid arthritis: A periodontist's perspective. *Curr Oral Health Rep.* 2015;2:20-9.
 59. Hajishengallis G. Periodontitis: From microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:30-44.
 60. Lafaurie GI, Mayorga-Fayad I, Torres MF, Castillo DM, Aya MR, Barón A. Periodontopathic microorganisms in peripheral blood after scaling and root planing. *J Clin Periodontol.* 2007;34:873-9.
 61. Hajishengallis G. *Porphyromonas gingivalis*-host interactions: Open war or intelligent guerilla tactics? *Microbes Infect.* 2009;11:637-45.
 62. Castillo DM, Sánchez-Beltrán MC, Castellanos JE, Sanz I, Mayorga-Fayad I, Sanz M, et al. Detection of specific periodontal microorganisms from bacteraemia samples after periodontal therapy using molecular-based diagnostics. *J Clin Periodontol.* 2010;38:418-27.
 63. Rafferty B, Jönsson D, Kalachikov S, Demmer RT, Nowygrod R, Elkind MS, et al. Impact of monocytic cells on recovery of uncultivable bacteria from atherosclerotic lesions. *J Intern Med.* 2011;270:273-80.
 64. Kozarov E. Bacterial invasion of vascular cell types: Vascular infectology and atherogenesis. *Future Cardiol.* 2012;8:123-38.
 65. Katchamart W, Koolvisoot A, Aromdee E, Chiowchanwesawakit P, Muengchan C. Associations of rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibody with disease progression and treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2015;35:1693-9.
 66. Monsarrat P, Vergnes JN, Cantagrel A, Algans N, Cousty S, Kémoun P, et al. Effect of periodontal treatment on the clinical parameters of patients with rheumatoid arthritis: Study protocol of the randomized, controlled ESPERA trial. *Trials.* 2013;14:253.
 67. Okada M, Kobayashi T, Ito S, Yokoyama T, Abe A, Murasawa A, et al. Periodontal treatment decreases levels of antibodies to *Porphyromonas gingivalis* and citrulline in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol.* 2013;84:74-84.
 68. Román-Torres CV, Neto JS, Souza MA, Schwartz-Filho HO, Brandt WC, Diniz REA. An evaluation of non-surgical periodontal therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Open Dent J.* 2015;9:150-3.
 69. Khare N, Vanza B, Sagar D, Saurav K, Chauhan R, Mishra S. Nonsurgical periodontal therapy decreases the severity of rheumatoid arthritis: A case-control study. *J Contemp Dent Pract.* 2016;17:484-8.
 70. Covic T, Adamson B, Spencer D, Howe G. A biopsychosocial model of pain and depression in rheumatoid arthritis: A 12-month longitudinal study. *Rheumatology.* 2003;42:1287-94.
 71. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998;25:134-44.
 72. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;6:e1000100.
 73. López de Argumedo M, Reviriego E, Andrió E, Rico R, Sobradillo N, Hurtado de Saracho I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA); 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA n.º 2006/02.
 74. Moen K, Brun JG, Madland TM, Tynning T, Jonsson R. Immunoglobulin G and antibody responses to *Bacteroides forsythus* and *Prevotella intermedia* in sera and synovial fluids of arthritis patients. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003;10:1043-50.
 75. Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgeit F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:218.
 76. Martínez-Martínez RE, Abud-Mendoza C, Patiño-Marín N, Rizo-Rodríguez JC, Little JW, Loyola-Rodríguez JP. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in

- refractory rheumatoid arthritis patients. *J Clin Periodontol.* 2009;36:1004-10.
77. De Pablo P, Chapple IL, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5:218-24.
78. Berthelot JM, Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Joint Bone Spine.* 2010;77:537-41.
79. Ballini A, Tetè S, Scattarella A, Cantore S, Mastrangelo F, Papa F, et al. The role of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in periodontal disease. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010;23:677-81.
80. Ogrendik M. Does periodontopathic bacterial infection contribute to the etiopathogenesis of the autoimmune disease rheumatoid arthritis? *Discov Med.* 2012;13:349-55.
81. Témoins S, Chakaki A, Askari A, El-Halaby A, Fitzgerald S, Marcus RE, et al. Identification of oral bacterial DNA in synovial fluid of patients with arthritis with native and failed prosthetic joints. *J Clin Rheumatol.* 2012;18:117-21.
82. Kaur S, White S, Bartold M. Periodontal disease as a risk factor for rheumatoid arthritis: A systematic review. *JBI Libr Syst Rev.* 2012;10 42 Suppl:1-12.
83. Reichert S, Haffner M, Keyber G, Schäfer C, Stein JM, Schaller HG, et al. Detection of oral bacterial DNA in synovial fluid. *J Clin Periodontol.* 2013;40:591-8.
84. Ghotaslou R, Nakhjovani M, Sadeghi J, Leylabadlo HE, Daghighazar B, Mirmahdavi S. Detection of porphyromonas gingivalis DNA in the synovial fluid of rheumatoid arthritis patients by real-time PCR. *Int J Med Res Health Sci.* 2016;5:661-5.
85. Bello-Gualtero JM, Lafaurie GI, Hoyos LX, Castillo DM, de-Avila J, Munevar JC, et al. Periodontal disease in individuals with genetic risk of developing arthritis and early rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *J Periodontol.* 2016;87:346-56.
86. Yusof Z, Porter SR, Greenman J, Scully C. Levels of serum IgG against *Porphyromonas gingivalis* in patients with rapidly progressive periodontitis, rheumatoid arthritis and adult periodontitis. *J Nihon Univ Sch Dent.* 1995;37:197-200.
87. Puszczewicz M, Iwaszkiewicz C. Role of anti-citrullinated protein antibodies in diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Arch Med Sci.* 2011;7:189-94.
88. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: A new look. *J Periodontol.* 2008;79 8 Suppl:1560-8.
89. Conrad K, Roggenbuck D, Reinhold D, Dörner T. Profiling of rheumatoid arthritis associated autoantibodies. *Autoimmun Rev.* 2010;9:431-5.
90. Szodoray P, Szabó Z, Kapitány A, Gyetvai A, Lakos G, Szántó S, et al. Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2010;9:140-3.
91. Reparón-Schuijt CC, van Esch WJ, van Kooten C, Schellekens GA, de Jong BA, van Venrooij WJ, et al. Secretion of anti-citrulline-containing peptide antibody by B lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:41-7.
92. Berra S, Elorza-Ricart JM, Estrada MD, Sánchez E. Instrumento para la lectura crítica y la evaluación de estudios epidemiológicos transversales. *Gac Sanit.* 2008;22:492-7.
93. Manterola C, Zavando D. Cómo interpretar los «niveles de evidencia» en los diferentes escenarios clínicos. *Rev Chil Cir.* 2009;61:582-95.
94. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia, niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev Chilena Infectol.* 2014;31:705-18.
95. Thaler K, Kien C, Nussbaumer B, Van Noord MG, Griebler U, Klerings I, et al. Inadequate use and regulation of interventions against publication bias decreases their effectiveness: A systematic review. *J Clin Epidemiol.* 2015;68:792-802.
96. Guiu M, García-Ramos R. The impact factor and editorial decisions. *Neurologia.* 2008;23:342-8.