

Proteínas salivales citrulinadas en la artritis reumatoide y su asociación con enfermedad periodontal

Salivary Citrullinated Salivary Proteins in Rheumatoid Arthritis and their Association with Periodontal Disease

Sandra Nataly Rojas Rojas* <https://orcid.org/0009-0008-3817-554X>

Vanya Priscila Guzmán Beltrán <https://orcid.org/000-002-5626-6516>

Crisley Sabyne Varela Cando <https://orcid.org/000-002-5626-6516>

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Carrera de Odontología. Ecuador.

*Autor para la correspondencia: ui.sandrarr80@uniandes.edu.ec

RESUMEN

Introducción: La interacción entre inflamación periodontal y vías autoinmunes puede tener implicaciones clínicas relevantes, pero requiere métodos de detección más sensibles y estudios longitudinales para delimitar causalidades y dinámica temporal.

Objetivo: Identificar potenciales biomarcadores y áreas prioritarias de investigación, con miras a una atención integrada, favorecedora de la salud periodontal y el manejo de artritis reumatoide.

Métodos: Se hizo una revisión sistemática, la cual, a nivel metodológico, contó con el procedimiento PRISMA, donde se consideraron 10 artículos originales que guardaban relación con el tema investigado, los cuales abarcaron el período 2019-2025. En el análisis de búsqueda se utilizaron dos bases de datos académicas: Google Académico y PubMed.

Resultados: La enfermedad periodontal es más frecuente en individuos con artritis reumatoidea, los autoanticuerpos anti-CCP en saliva se relacionan con la severidad de la patología periodontal, y las proteínas citrulinadas en saliva no constituyen un marcador confiable para predecir la presencia de artritis reumatoide. Estas evidencias refuerzan la importante relación entre inflamación periodontal y autoinmunidad en la artritis reumatoide.

Conclusiones: Intervenciones periodontales efectivas pueden aportar beneficios sistémicos, potencialmente, al modular la inflamación y la respuesta autoinmune, con implicaciones para la progresión de la artritis reumatoide y la calidad de vida.

Palabras clave: proteínas citrulinadas salivales; artritis reumatoide; enfermedad periodontal; autoanticuerpos; biomarcadores séricos.

ABSTRACT

Introduction: The interaction between periodontal inflammation and autoimmune pathways may have relevant clinical implications, but requires more sensitive detection methods and longitudinal studies to define causality and temporal dynamics.

Objective: To identify potential biomarkers and priority areas for research, with a view to integrated care that promotes periodontal health and the management of rheumatoid arthritis.

Methods: A systematic review was conducted, which, methodologically, followed the PRISMA procedure. Ten original articles related to the research topic were considered, covering the period 2019-2025. Two academic databases were used in the search analysis: Google Scholar and PubMed.

Results: Periodontal disease is more frequent in individuals with rheumatoid arthritis, salivary anti-CCP autoantibodies are associated with the severity of periodontal disease, and salivary citrullinated proteins are not a reliable marker for predicting the presence of rheumatoid arthritis. This evidence reinforces the important relationship between periodontal inflammation and autoimmunity in rheumatoid arthritis.

Conclusions: Effective periodontal interventions may provide systemic benefits, potentially by modulating inflammation and the autoimmune response, with implications for rheumatoid arthritis progression and quality of life.

Keywords: salivary citrullinated proteins; rheumatoid arthritis; periodontal disease; autoantibodies; serum biomarkers.

Recibido: 14/03/2026

Aprobado: 03/04/2026

Introducción

La periodontitis y la artritis reumatoide (AR) emergen como dos procesos inflamatorios crónicos, que comparten mecanismos patogénicos y consecuencias clínicas de interés tanto local como sistémico. En este artículo se plantea que la interrelación entre inflamación periodontal y autoinmunidad en AR no solo representa una coincidencia clínica, sino que podría reflejar una conexión biológica mediada por proteínas citrulinadas y anticuerpos anti-citrul tinados presentes en saliva y suero.⁽¹⁾ Por ello, se examinan antecedentes, necesidad e importancia de una visión integrada, que considere la relevancia de la citrulinación en tejidos periodontales y su impacto en la progresión de la AR.

Entre los antecedentes, la evidencia sugiere que las proteínas citrulinadas se acumulan en tejidos inflamados, lo que favorece la generación de autoanticuerpos que facilitan el diagnóstico y la evolución de la AR.⁽²⁾ En el contexto periodontal, varios estudios destacan que la presencia de anticuerpos contra péptidos citrulinados en saliva se correlaciona con la severidad de la periodontitis, lo que sugiere una interacción bidireccional entre inflamación oral y respuesta autoinmune sistémica.^{(3),(4),(5),(6)} Además, la literatura reciente señala que ciertas bacterias periodontales, como *Porphyromonas gingivalis*, pueden inducir citrulinación patológica, lo que promueve la formación de autoantígenos y potencia la respuesta de anticuerpos antipéptidos citrulinados (ACPA) en AR.⁽⁷⁾ Este conjunto de hallazgos subraya la necesidad de enfoques diagnósticos y terapéuticos que integren la salud periodontal como componente de la gestión de AR.

El estado actual del problema se presenta a través de hallazgos que muestran una mayor prevalencia de enfermedad periodontal en pacientes con AR y una relación positiva entre anticuerpos anti-CCP en saliva y la gravedad periodontal, aunque la citrulinación salival, por sí sola, no demuestra ser un biomarcador confiable para predecir AR de forma aislada.⁽³⁾ Estas conclusiones sustentan la idea de que la interacción entre inflamación periodontal y vías autoinmunes puede tener implicaciones clínicas relevantes, pero requiere métodos de detección más sensibles y estudios longitudinales para delimitar causalidades y dinámica temporal.^{(8),(9)}

El alcance de este artículo se centra en sintetizar la evidencia sobre la relación entre periodontitis, AR y proteínas citrulinadas, con énfasis en cómo los hallazgos recientes apoyan

una relación estrecha entre inflamación periodontal y respuestas autoinmunes, a través del destaque de lagunas metodológicas que dificultan la extrapolación de hallazgos a prácticas clínicas y políticas de salud bucodental. De este modo, el objetivo fue identificar potenciales biomarcadores y áreas prioritarias de investigación, con miras a una atención integrada, favorecedora de la salud periodontal y el manejo de artritis reumatoide.

Métodos

Como metodología se empleó el método PRISMA para realizar una revisión sistemática de la literatura relacionada con el tema de la investigación, con el que se logró considerar un conjunto de 10 artículos originales para llevar a cabo la revisión sistemática.

Los datos fueron recopilados de dos bases de datos académicas: Google Académico y PubMed. Los criterios de inclusión para la selección de los artículos se basaron en su relevancia para el tema de investigación. Los artículos incluidos en el corpus documental abarcaron el período desde 2019 hasta 2025.

Los criterios de inclusión tuvieron en cuenta lo siguiente:

- Artículos publicados en los últimos cinco años (2020-2025)
- Estudios originales y revisiones sistemáticas relacionados con el tema de investigación
- Publicaciones en inglés y español

Por su parte, los criterios de exclusión consideraron lo siguiente:

- Tesis, trabajos de grado y literatura gris
- Artículos que no presentaran metodología clara o que no fueran revisados por pares
- Estudios con poblaciones no representativas o con diseños metodológicos deficientes

Los términos de búsqueda en PubMed (en 137 artículos) y Google Académico (en 113 artículos) fueron: Rheumatoid Arthritis y Periodontal Diseases.

La figura 1 representa la técnica de recolección y análisis de datos, en la que predominó un total de 366 artículos; de estos, se descartaron 204, mediante el criterio de elegibilidad, y 52, por citas duplicadas.

Se obtuvo un resultado de 110 artículos cribados por citas.

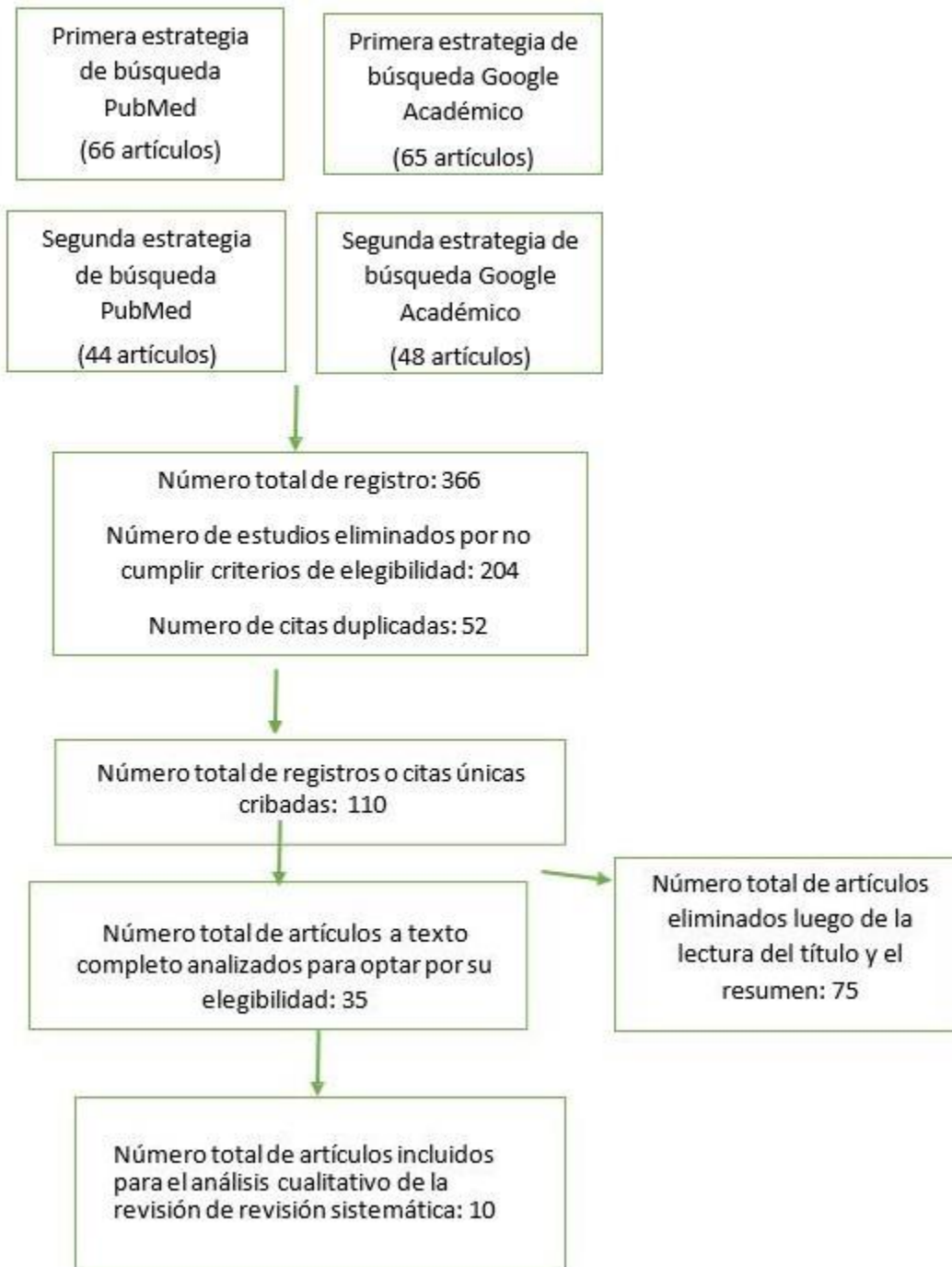


Fig 1. - Diagrama del proceso de búsqueda y resultados.

Durante la búsqueda por título y resumen, se excluyeron un total de 75 artículos. Esto limitó los artículos elegibles para su inclusión en el presente estudio a solo 10, los cuales fueron útiles como sustento para la síntesis cuantitativa (Tabla 1).

Tabla 1 - Descripción de los artículos utilizados en esta investigación

No.	Autor (es)	Título del artículo	Tipo de estudio	Población	Principales conclusiones
1	Lundberg y otros ⁽²⁾	"Periodontitis en AR: la conexión de la enolasa citrulinada"	Revisión	70 pacientes con AR y controles sanos	La presencia de anticuerpos anti-CCP y anti-CEP está relacionada con la periodontitis en pacientes con RA
2	Gaffen y Hajishengallis ⁽³⁾	"Una nueva citoquina inflamatoria en el bloque: repensar la enfermedad periodontal y el paradigma Th1/Th2 en el contexto de las células Th17 y la IL-17"	Revisión	Estudios preclínicos y clínicos	La IL-17 y las células Th17 participan activamente en la patogenia de la enfermedad periodontal en contexto RA
3	Shaer y otros ⁽⁴⁾	"Anticuerpos contra péptidos citrulinados en suero y saliva en pacientes con artritis reumatoide y su asociación con la periodontitis"	Estudio transversal	38 pacientes con AR y controles	La presencia de anticuerpos anti-CCP en saliva se correlaciona positivamente con la gravedad de la periodontitis
4	Navazesh y otros ⁽⁵⁾	"Métodos para recolectar saliva"	Revisión	Estudios diversos	Métodos estandarizados para la recolección de saliva para análisis biomoleculares
5	Tar y otros ⁽⁶⁾	"Condiciones orales y dentales en niños con deficiencia selectiva de IgA"	Estudio observacional	Niños con deficiencia de IgA	Aumento de infecciones orales y alteraciones en las condiciones dentales
6	Lang y Bartold ⁽⁷⁾	"Salud periodontal"	Revisión	Estudios de salud periodontal	Definiciones y clasificación actualizada de la salud periodontal y las diferentes alteraciones que la afectan
7	Szekanecz y otros ⁽⁸⁾	"Anticuerpos antiproteína citrulinada en la artritis reumatoide: ¿tan buenos como se ponen?"	Revisión	Estudios clínicos	La presencia de anticuerpos anti-CCP aumenta la especificidad en el diagnóstico de RA y su relación con la periodontitis
8	Mozzicato y otros ⁽⁹⁾	"Alfa-enolasa citrulinada en la AR y relación con periodontitis"	Estudio clínico	70 pacientes con AR	Niveles elevados de anticuerpos anti-CEP asociados con mayor inflamación periodontal
9	Svard y otros ⁽¹⁰⁾	"Anticuerpos contra péptidos citrulinados en saliva y su relación con periodontitis en RA"	Estudio transversal	38 pacientes con AR	La positividad para anti-CCP en saliva se correlaciona con mayor gravedad de periodontitis
10	Di Benedetto y otros ⁽¹¹⁾	"La función de la IL-17 en la periodontitis y AR"	Revisión	Estudios preclínicos y clínicos	La IL-17 y las células Th17 están implicadas en la patogenia de ambas condiciones, lo que promueve inflamación y destrucción tisular

Resultados

La tabla 2 muestra las características clave de los pacientes con AR y los sujetos de control. Ambos grupos presentaban frecuencias similares de individuos con síntomas de alergia,

tabaquismo y sequedad de boca. Ningún participante padecía diabetes mellitus o cáncer, y tampoco hubo con embarazo. Los índices de caries no variaron significativamente entre los grupos, pero sí se observaron diferencias en los valores de MT, que fueron más elevados en los pacientes con AR que en los controles sanos. Más pacientes con AR presentaban gingivitis, con una media de BOP % e IG significativamente más alta que los controles.

Según la clasificación actual de la EP, los pacientes con AR tenían periodonto intacto, periodonto de altura reducida y periodontitis. Los niveles salivares de anti-CCP se correlacionaron positivamente con la estadificación de la EP en los pacientes con AR. Se observaron correlaciones significativas entre GI vs. BOP, GI vs. MT, y PI vs. BOP. Las evaluaciones séricas de anti-CEP-1 mostraron que el 43 % de los pacientes con AR eran positivos para anti-CEP-1, y todos ellos tuvieron IgM RF y anti-CCP positivos. Solo una parte de los pacientes anti-CEP-1 negativos resultaron IgM RF y anti-CCP positivos.

Tabla 2 Características clave de los pacientes con AR y los sujetos de control

Indicadores	Pacientes con AR (n = 23)	Controles sanos (n = 17)
Edad (media ± DE)	57,3 ± 11,0	55,6 ± 6,9
Género masculino (n)	2	1
Duración de la enfermedad (media ± DE)	10,0 ± 3,8	-
Actividad de la enfermedad (DAS28)	3,82 ± 0,25	-
Seropositividad FR, n (%)	17 (74)	-
Seropositividad anti-CCP n (%)	16 (70)	-
Positividad anti-CEP, n (%)	10 (43)	-
Alergia (n)	4	0
Fumar (n)	4	1
Quejas ATM (n)	8	1
Síntomas de boca seca (n)	1	0
CPOD (media ± DE)	19,87 ± 8,19	17,50 ± 8,83
DMFS (media ± DE)	91,48 ± 49,78	74,58 ± 51,78
Edentolo (n)	3	0
TM (media ± DE)	13,48 ± 9,63	7,36 ± 6,17
BOP (%) (media ± DE)	22,4 ± 25,0	6,4 ± 11,6
GI* (media ± DE)	0,8 ± 0,7	0,2 ± 0,5

Discusión

En primer lugar, la observación de una mayor prevalencia de enfermedad periodontal en pacientes con artritis reumatoide en este estudio concuerda con la evidencia existente, la cual señala una asociación significativa entre ambas condiciones. Sin embargo, la ausencia de diferencias en los niveles de proteínas citrulinadas en saliva entre grupos, a pesar del mayor daño periodontal en los pacientes con AR, sugiere que la salivación puede no ser una matriz confiable para detectar estas proteínas en etapas tempranas o en ciertos perfiles de enfermedad. Estudios previos han reportado resultados similares, aunque algunos han indicado que la citrulinación podría variar según la técnica analítica empleada y la fase de la enfermedad. Esto refuerza la idea de que métodos más sensibles podrían resultar necesarios para detectar cambios sutiles en la citrulinación salival y mejorar la precisión diagnóstica.^{(12),(13)}

En segundo lugar, la correlación positiva entre los anticuerpos anti-CCP salivales y la gravedad periodontal aporta evidencia adicional sobre la interacción entre la autoinmunidad y el proceso inflamatorio periodontal. Aunque estos anticuerpos en saliva pueden reflejar la actividad sistémica, no se ha establecido aún su utilidad como biomarcadores clínicos confiables, dado que su detección puede darse en fases distintas de la enfermedad. La implicación clínica potencial radica en la posibilidad de utilizar estos anticuerpos para monitorear la progresión periodontal en pacientes con AR, aunque requiere mayor validación. La limitación principal en estos hallazgos se halla en la falta de análisis longitudinal, lo que impide determinar si la presencia de estos autoanticuerpos es un factor predictivo o consecuencia del daño periodontal.

Por otro lado, la ausencia de diferencias en los niveles de proteínas citrulinadas en saliva, en comparación con estudios previos, podría atribuirse a la heterogeneidad en las técnicas de detección, así como a las variaciones en los perfiles clínico-biológicos de los pacientes evaluados. La técnica de Dot Blot utilizada, aunque útil, puede no ser suficientemente sensible para detectar cambios minúsculos, lo que sugiere que futuras investigaciones deban incorporar métodos analíticos de mayor resolución.^{(14),(15)}

Aunque la revisión de estos resultados evidencia límites metodológicos, también destaca la importancia de integrar enfoques multidisciplinarios en la evaluación de la relación entre

periodontitis y AR. La principal fortaleza del estudio reside en la comparación de grupos y la evaluación simultánea de biomarcadores locales y sistémicos. Sin embargo, su limitación principal incluye el tamaño de muestra y la ausencia de un análisis longitudinal, que serían necesarios para determinar causalidad y cambios en el tiempo.

Se concluye que la revisión sistemática integrada evidencia una interrelación significativa entre la periodontitis y la artritis reumatoide, mediada en parte por procesos de citrulinación y respuestas autoinmunes reflejadas en anticuerpos anti-CCP presentes en saliva y suero. Aunque los resultados muestran heterogeneidad metodológica y variabilidad poblacional, la consistencia de hallazgos que relacionan la severidad periodontal con marcadores autoinmunes y actividad de AR, resalta la necesidad de considerar la salud bucal como componente esencial de la gestión global del paciente con AR.

En el caso de este estudio, la revisión de múltiples fuentes sugiere que intervenciones periodontales efectivas pueden aportar beneficios sistémicos, potencialmente, al modular la inflamación y la respuesta autoinmune, con implicaciones para la progresión de AR y la calidad de vida.

El cuidado periodontal debe integrarse en las guías multidisciplinarias para AR, para promover el sondaje periodontal regular y estrategias de higiene oral reforzadas, especialmente en individuos con marcadores citrulinados o anticuerpos ACPA.

Referencias bibliográficas

1. Tar I, Csősz É, Végh E, Lundberg K, Kharlamova N, Soós B, et al. Salivary citrullinated proteins in rheumatoid arthritis and associated periodontal disease. *Scientific Reports*. 2021;11(1):13525. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93008-y>
2. Lundberg K, Wegner N, Lindberg T, Venables PJ. Periodontitis en RA: la conexión de la enolasa citrulinada. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;6(12):727-30. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.139>
3. Gaffen SL, Hajishengallis G. Una nueva citoquina inflamatoria en el bloque: repensar la enfermedad periodontal y el paradigma Th1/Th2 en el contexto de las células Th17 y la IL-17. *Res Rev Mol Cell Immunol*. 2021;26:253-60.

4. Shaer A. Anticuerpos contra péptidos citrulinados en suero y saliva en pacientes con artritis reumatoide y su asociación con la periodontitis. *Front Immunol.* 2020;11:13525. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93008-y>
5. Navazesh M. Métodos para recolectar saliva. *Ann NY Acad Sci.* 2022;694:72-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2022.tb18343.x>
6. Tar I. Condiciones orales y dentales en niños con deficiencia selectiva de IgA. *Immunol Pediatr.* 2023;19(1):33-6.
7. Lang NP, Bartold PM. Salud periodontal. *J Clin Periodontol.* 2024;45(Suppl 20):S9-S16. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12936>
8. Szekanecz Z. Anticuerpos anti-proteína citrulinada en la artritis reumatoide: ¿tan buenos como se ponen? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2025;34(1):26-31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-007-8022-5>
9. Mozzicato MC. Alfa-enolasa citrulinada en la AR y relación con periodontitis. *Rheumatology.* 2020;58(12):2692-8.
10. Svard A Anticuerpos contra péptidos citrulinados en saliva y su relación con periodontitis en RA. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(4):699-704.
11. Di Benedetto A. La función de la IL-17 en la periodontitis y AR. *J Clin Periodontol.* 2021;48(2):167-79. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13409>
12. Humphrey LL, Taylor GW, Lang NP. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a review of the evidence. *J Periodontal Res.* 2020;55(2):165-77. DOI: <https://doi.org/10.1111/jre.12718>
13. Kaur N, Sood S, Sood N. Citrullination and citrulline-specific autoimmune response in periodontal and systemic diseases. *Arch Oral Biol.* 2017;76:90-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.02.013>
14. Wang Q, Wei W, Chen H. Radar chart analysis of autoantibodies in rheumatoid arthritis and periodontitis. *Front Immunol.* 2022;13:906719. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.906719>
15. Li Y, Zhang J, Zhou M. Salivary citrullinated proteins as biomarkers for early detection of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(5):e123-e30. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead123>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Sandra Nataly Rojas Rojas, Vanya Priscila Guzmán Beltrán y Crisley Sabyne Varela Cando.

Curación de datos: Sandra Nataly Rojas Rojas, Vanya Priscila Guzmán Beltrán y Crisley Sabyne Varela Cando.

Investigación: Sandra Nataly Rojas Rojas, Vanya Priscila Guzmán Beltrán y Crisley Sabyne Varela Cando.

Metodología: Sandra Nataly Rojas Rojas, Vanya Priscila Guzmán Beltrán y Crisley Sabyne Varela Cando.

Redacción-borrador original: Sandra Nataly Rojas Rojas, Vanya Priscila Guzmán Beltrán y Crisley Sabyne Varela Cando.

Redacción-revisión y edición: Sandra Nataly Rojas Rojas, Vanya Priscila Guzmán Beltrán y Crisley Sabyne Varela Cando.