



TRABAJO FIN DE GRADO ODONTOLOGÍA

ASOCIACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD
PERIODONTAL Y LA ARTRITIS
REUMATOIDE

Autora: Ahlam Fikri Dris Hamed

Tutor: Ángel Martínez Sahuquillo-Márquez

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

CURSO 2019-2020



DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

D. Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Titular de Medicina Bucal del Departamento de Estomatología de la Universidad de Sevilla

CERTIFICA: Que el presente trabajo titulado “ASOCIACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y LA ARTRITIS REUMATOIDE”, ha sido realizado por D^a. AHLAM FIKRI DRIS HAMED, bajo mi tutela y dirección, cumpliendo según mi criterio, todos los requisitos necesarios para ser presentado y defendido como Trabajo Fin de Grado.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Sevilla a 23 de Mayo de 2020.

MARTINEZ
SAHUQUILLO
MARQUEZ ANGEL
JOSE - 285408075

Digitally signed by MARTINEZ SAHUQUILLO MARQUEZ ANGEL JOSE - 285408075
DN: c=ES, serialNumber=285408075, sn=MARTINEZ SAHUQUILLO MARQUEZ, givenName=ANGEL JOSE, cn=MARTINEZ SAHUQUILLO MARQUEZ ANGEL JOSE - 285408075
Date: 2020.05.23 19:49:51 +02'00'

Fdo.: Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez



Facultad de Odontología



D^a. AHLAM FIKRI DRIS HAMED con DNI 45308518-J, alumna del Grado en Odontología de la Facultad de Odontología (Universidad de Sevilla), autora del Trabajo Fin de Grado titulado: ASOCIACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y LA ARTRITIS REUMATOIDE

DECLARO:

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso 2019/2020, es original, de elaboración propia, y en su caso, la inclusión de fragmentos de obras ajenas de naturaleza escrita, sonora o audiovisual, así como de carácter plástico o fotográfico figurativo, de obras ya divulgadas, se han realizado a título de cita o para su análisis, comentario o juicio crítico, incorporando e indicando la fuente y el nombre del autor de la obra utilizada (Art. 32 de la Ley 2/2019 por la que se modifica el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, BOE núm. 53 de 2 de Marzo de 2019)

APERCIBIMIENTO:

Quedo advertido/a de que la inexactitud o falsedad de los datos aportados determinará la calificación de NO APTO y que asumo las consecuencias legales que pudieran derivarse de dicha actuación.

Sevilla a 27 de mayo de 2020.

Fdo.: Ahlam Fikri Dris Hamed.

Índice

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
2.1. ENFERMEDAD PERIODONTAL	2
2.2. ARTRITIS REUMATOIDE	4
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS	6
3.1. OBJETIVO GENERAL	6
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	6
4. MATERIAL Y MÉTODO	7
5. RESULTADOS	9
6. DISCUSIÓN	20
6.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DE INTERÉS	20
6.2. PAPEL DE P.GINGIVALIS EN LA EP Y AR	21
6.3. INFLUENCIA DEL TABACO	23
6.4. EXPRESIÓN MARCADORES GENÉTICOS E INFLAMATORIOS	24
6.5. EVOLUCIÓN DE LAS ENFERMEDADES TRAS EL INICIO DE SUS TRATA- MIENTOS	25
6.6. ESTUDIOS EN ANIMALES SOBRE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y LA ARTRITIS	27
7. CONCLUSIONES	28
8. GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS	29
Referencias	30

1. RESUMEN

En la actualidad, tanto la enfermedad periodontal como la artritis reumatoide son dos enfermedades inflamatorias con una alta prevalencia en la sociedad. Desde hace varios años se lleva investigando la existencia de una relación entre ambas, sin encontrarse resultados que refieran un nexo claro y específico.

Con este trabajo pretendemos analizar los factores que ambas patologías presentan en común basándonos en la evidencia científica más reciente y verídica posible, centrándonos en la prevalencia e incidencia de ambas enfermedades, así como en factores y mecanismos inmunológicos que puedan repercutir en la evolución de estas; para así determinar si existe una asociación clara entre la enfermedad periodontal y la artritis reumatoide.

Llegamos a la conclusión de que comparten factores predisponentes de la enfermedad como son el tabaquismo y la genética, además de un agente patógeno común, la *Porphyromonas gingivalis*. También se ha observado cierto impacto en la evolución de ambas enfermedades relacionado con el tratamiento de elección de estas. Aunque debemos de tener en cuenta que los estudios realizados hasta ahora no son totalmente concluyentes, y, por lo tanto, no demuestran una relación de causalidad directa entre estas patologías.

ABSTRACT

Currently, both periodontal disease and rheumatoid arthritis are two inflammatory diseases with a high prevalence in society. For several years, the existence of a relationship between the two has been investigated without finding results that refer to a clear and specific link.

With this work we aim to analyze the factors that both pathologies present in common based on the most recent and true scientific evidence possible. We focus on the prevalence and incidence of both diseases as well as immune factors and mechanisms that may have an impact on their developments. To determine whether there is a clear association between periodontal disease and rheumatoid arthritis.

We conclude that they share predisposing factors of the disease such as smoking and genetics as well as common pathogen, *Porphyromonas gingivalis*. Some impact has also been observed on the evolution of rheumatoid arthritis and periodontitis related to the treatment of rheumatoid arthritis. Although we must bear in mind that the studies carried out so far are not entirely conclusive. Therefore, they do not demonstrate a direct causal link between these pathologies.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. ENFERMEDAD PERIODONTAL

El término de enfermedad periodontal (EP) abarca a los distintos procesos inflamatorios originados en el periodonto, como respuesta a la placa bacteriana, afectando a su función. Mientras que la gingivitis es un proceso reversible caracterizada por la inflamación exclusiva de la encía, en la periodontitis se afectan todos los componentes del periodonto, caracterizándose por la formación de bolsas como consecuencia de la migración apical de la inserción epitelial y la pérdida de hueso alveolar.

Se han identificado aproximadamente 20 especies bacterianas como patógenos periodontales, las más conocidas incluyen: *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. [1]

Por otro lado, la periodontitis puede verse influenciada por varios factores de riesgo como son el tabaco, alcohol, la genética, obesidad y algunas enfermedades sistémicas, como, por ejemplo, la Diabetes Mellitus (DM).

Según la última clasificación (*Adaptado de Tonetti y cols. 2018*) de la enfermedad periodontal, que apunta a indicar el grado de progresión de la periodontitis, la capacidad de respuesta a la terapia convencional y el impacto potencial en la salud sistémica [2], podemos diferenciar la periodontitis en etapas y grados según el siguiente cuadro:

Figura 1: Clasificación enfermedad periodontal(Adaptado de Tonetti y cols. 2018) [2]

Etapas de la periodontitis		Etapa I	Etapa II	Etapa III	Etapa IV
Severidad	PIC interdental (sitio con mayor pérdida)	1 a 2 mm	3 a 4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Reabsorción ósea radiográfica	1/3 coronal (< 15%)	1/3 coronal (15 a 35%)	1/3 medio o apical de raíz	1/3 medio o apical de raíz
	Pérdida dentaria	Sin pérdida dentaria por periodontitis		Pérdida de hasta 4 dientes por periodontitis	Pérdida de 5 dientes o más por periodontitis
Complejidad	Local	PS máx ≤ 4 mm En general, ROM horizontal	PS máx ≤ 5 mm En general, ROM horizontal	PS ≥ 6 mm ROM vertical ≥ 3 mm Lesion de furca clase II y III Defectos de cresta alveolar moderados	Etapa III +: Disfunción masticatoria Trauma oclusal 2° Grado movilidad > 2 Defecto severo de cresta alveolar < 20 dientes remanentes *bite collapse, drifting, flaring
Extensión y distribución	Agregar a etapa	Para cada etapa: se describe extensión como: - Localizado: < 30% de dientes afectados - Generalizado: > 30% - Patrón incisivo-molar			

Grados de la periodontitis			Grado A	Grado B	Grado C
Criterios primarios	Evidencia directa de progresión	Datos longitudinales (ROM o PIC)	Sin pérdida en 5 años	< 2 mm en 5 años	≥ 2 mm en 5 años
	Evidencia indirecta de progresión	% ROM/edad	< 0.25	0.25 a 1.0	> 1.0
		Fenotipo del caso	Depósitos abundantes de PB con bajos niveles de destrucción	Destrucción compatible con depósitos bacterianos	Destrucción excede expectativa dada por depósitos bacterianos, patrones clínicos específicos sugerentes de períodos de progresión rápida
Modificadores	Factores de riesgo	Tabaquismo	No fumador	Leve (< de 10 cigarros/día)	Pesado (≥ 10 cigarros/día)
		Diabetes	Normoglicémico	HbA1c < 7.0% en px con DM	HbA1c ≥ 7.0% en px con DM

La EP presenta una prevalencia del 10-60% en adultos de todo el mundo dependiendo de los criterios diagnósticos [1]. Según un estudio publicado en la RCOE [3] (Revista del Ilustre Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España), en España 1 de cada 3 adultos (30,7%) presenta enfermedad periodontal. Más del 50% de la población adulta padece EP, siendo el 11 quien la manifiesta en su forma más avanzada, convirtiéndola en la 6ª enfermedad más prevalente del ser humano [4].

Según un estudio publicado por *Carasol et al. en 2016* a la población laboral española, de una muestra de 5154 participantes, el 7,7% presentaba periodontitis avanzada. [5]

La periodontitis se diagnostica evaluando la información reunida durante un examen periodontal, incluida la información demográfica, la historia médica, los problemas periodontales anteriores y actuales, el sondaje de la bolsa periodontal, los resultados radiográficos y las características u observaciones clínicas intraorales. [6]

En cuanto a su tratamiento, será importante detectar y controlar los factores de riesgos que puedan actuar sobre la EP, pero lo más importante, sin duda es, realizar un control exhaustivo de la placa bacteriana mediante la correcta enseñanza de higiene oral, apoyo con controles mecánicos y químicos que permitan limitar su aparición o en su defecto eliminarlas. En aquellos casos que lo precisen se recurrirá a la opción quirúrgica. [6]

2.2. ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune de causa desconocida, caracterizada por inflamación sinovial crónica y destrucción de cartílago y hueso [7], que afecta a las articulaciones, principalmente muñeca y dedos. Además de la inflamación, dentro de su cuadro clínico podemos encontrar dolor, rigidez y pérdida de función.

La acción de uno o más agentes desencadenantes sobre la población predispuesta por diferentes factores genéticos, provocan la enfermedad. Estos agentes, principalmente de origen infeccioso como el virus de Epstein-Barr (VEB), virus del papiloma humano (VPH), Escherichia coli, Citomegalovirus (CMV), Parvovirus, P gingivalis, Mycoplasma y P.aeruginosa, inician una reacción inmunológica en el individuo.

La existencia de factores genéticos en el comienzo de la enfermedad está secundada por estudios de agregación familiar, de coexistencia de la enfermedad en gemelos univitelinos. De ellos, lo más estudiados son los genes que codifican los antígenos de histocompatibilidad (HLA) de clase II y el receptor de linfocitos T. La presencia de los distintos subtipos del antígeno de histocompatibilidad HLA-DR4, contiene una secuencia de aminoácidos idénticos para todos ellos, que sería la responsable de la susceptibilidad del huésped a presentar la enfermedad. Actualmente se ha descubierto que la susceptibilidad para presentar la enfermedad se sitúa en el brazo largo del cromosoma 2.

Las causas por las cuales se produce la activación de los fibroblastos, macrófagos y linfocitos T CD4⁺ producen citoquinas proinflamatorias se desconocen. Estas citoquinas (FNT-alfa IL-1, IL-6, IL-15, y la IL-18) ejercen un papel decisivo en la aparición de la sinovitis, además son las responsables de controlar la secreción de múltiples citoquinas, de inducir la síntesis y secreción de mediadores inflamatorios y de conducir la destrucción del cartílago articular. [8]

Su patogenia no está bien establecida por su complejidad, pero si está comprobado que la presencia de anticuerpos contra proteínas citrulinadas (anti-PCC) es altamente específica de dicha enfermedad. [9]

La AR afecta al 1% de la población mundial en una relación mujer/hombre de 3:1 y tiene una incidencia máxima de aparición en las mujeres en la cuarta y quinta décadas de la vida (*Arnett et al. 1988, Harris 1997*). [10]

El diagnóstico de la AR se basa en la manifestación clínica, el examen físico y el análisis serológico, incluyendo la tasa de sedimentación de eritrocitos (ESR) y los niveles de proteína C reactiva (PCR) y de factor reumatoide (FR) en el suero. También pueden utilizarse técnicas radiográficas

para evaluar diversas articulaciones. [6]

El tratamiento de la AR consiste tanto en terapias agudas, usadas para abordar los brotes intensos de la enfermedad, como en terapias más crónicas que se dirigen al proceso de enfermedad subyacente en sí, conocidas como fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Estos consisten en pequeñas moléculas que abordan diversas vías implicadas en los procesos inflamatorios/inmunes e incluyen un conjunto diverso de fármacos, como los antipalúdicos, la sulfasalazina, la leflunomida y el metotrexato (MTX), que es el más utilizado [11]. También pueden combinarse con FARME biológicos y otros fármacos como AINEs o corticoides.

Como sabemos, los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de infecciones. Además, los tratamientos, especialmente los FARME biológicos, utilizados para suprimir la actividad de la AR se asocian con un mayor riesgo de infecciones. [12]

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS

La enfermedad periodontal y la artritis reumatoide son dos enfermedades inflamatorias que afectan a gran parte de la población mundial, y que según se ha demostrado, son capaces de afectar a varios sistemas orgánicos; por lo que no solo actúan a nivel local, sino sistémico en asociación con otras enfermedades. Además, el nivel de afectación es similar, ya que ambas actúan a nivel óseo y tisular. Es por ello, que podríamos pensar que existe cierta relación, no causal, entre ambas, pero sí que podría repercutir en la evolución de la una sobre la otra.

Este estudio se centra en observar si aquellos datos que parecen guardar relación entre ambas enfermedades son relevantes y hasta qué punto, para determinar la posible asociación entre la enfermedad periodontal y la artritis reumatoide.

3.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar si existe una relación directa entre la Enfermedad periodontal (EP) y la Artritis reumatoide (AR).

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Demostrar el papel de *Porphyromonas gingivalis* en ambas enfermedades.
- Analizar posibles factores de riesgo comunes en el desarrollo de la AR y la EP.
- Evaluar de qué manera influye el tratamiento de la enfermedad periodontal en la artritis reumatoide y viceversa.

4. MATERIAL Y MÉTODO

Mediante esta revisión bibliográfica se pretende determinar la existencia de una asociación directa entre la enfermedad periodontal y la artritis reumatoide, basándose en una búsqueda lo más actual y verídica posible.

En primer lugar, se procedió a la selección de las bases de datos *Pubmed* y *Cochrane*, donde se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: “*rheumatoid arthritis*” AND “*periodontal disease*”, para encontrar la información más relevante que pudiese existir como nexo entre la periodontitis y la artritis reumatoide. Con esta estrategia se obtuvieron 777 artículos, donde no todos se ceñían al tema en cuestión.

Para conseguir una búsqueda más específica seleccionamos los siguientes criterios de inclusión:

- Fecha de publicación: artículos de los *últimos 5 años*
- *Full text* o *texto completo*
- Idiomas: *inglés* y *español*.

Por otra parte, como criterio de exclusión se aplicó:

- Artículos que no tenían relación con la temática de nuestro estudio.

Aplicando estos criterios los resultados se redujeron bastante. Tras leer los abstract o resúmenes, algo menos de la mitad resultaron útiles, por lo tanto, utilizamos una estrategia de búsqueda distinta: “*rheumatoid arthritis*” AND “*periodontitis*”, aumentando los resultados de búsqueda. Aun así, tuvimos que ampliar la fecha de publicación a los *últimos 10 años* para poder obtener información de interés que en los últimos 5 años no aparecía. Del mismo modo, se utilizaron múltiples estrategias de búsqueda adicionales para obtener información más específica de acuerdo con el tema, como, por ejemplo:

- “*Porphyromonas gingivalis*” AND “*periodontitis*” AND “*rheumatoid arthritis*”
- “*Rheumatoid arthritis*” AND “*treatment*”
- “*Periodontal disease*” AND “*epidemiology*”

Finalmente hicimos una selección de los artículos que más podían aportar al desarrollo de nuestra revisión bibliográfica:

Tabla 1: Resultados de búsqueda Pubmed.

Estrategia	<i>“rheumatoid arthritis” AND “periodontal disease”</i>	<i>“rheumatoid arthritis” AND “periodontitis”</i>	TOTAL
Resultados			
Sin filtrar	777	639	1.416
Resumen y texto completo	276	279	55
Últimos 10 años	246	254	500
Últimos 5 años	164	177	341
Inglés y francés	160	174	334
TOTAL seleccionados	13	12	25
Tipo de documento	Revisión sistemática: 2 Revisión sistemática con metaanálisis: 1 Estudio transversal prospectivo: 1 Revisión: 4 Estudio de casos y controles: 5	Estudio de casos y controles: 5 Estudio transversal prospectivo: 2 Revisión: 4 Revisión sist. con meta-regresión: 1	

Tabla 2: Resultados de búsqueda Cochrane.

Estrategia	<i>“rheumatoid arthritis” AND “periodontal disease”</i>	<i>“rheumatoid arthritis” AND “periodontitis”</i>	TOTAL
Resultados			
Sin filtrar	27	62	89
Últimos 5 años	25	60	85
TOTAL seleccionados	1	0	1
Tipo de documento	Ensayo: 1		

5. RESULTADOS

TÍTULO	AUTOR/AÑO	TIPO	OBJETIVO	CONCLUSIONES
A review of the influence of periodontal treatment in systemic diseases. <i>Periodontology</i> 2000; 79. (JIF 7.861)	Artur Falcao, Pedro Bullón. (2019)	Revisión sistemática	Dilucidar la validez y naturaleza de las asociaciones entre la EP y condiciones sistémicas, así como en los efectos del tratamiento periodontal a nivel sistémico.	Ningún estudio reportó ningún efecto en la salud periodontal o sistémica resultante del tratamiento. Es importante aumentar la conciencia de interdisciplinariedad.
Periodontal Condition in Patients with Rheumatoid Arthritis: Effect of Anti-rheumatic Drugs. <i>Journal of Dentistry (Shiraz University of Medical Sciences)</i> ; 20(3), 190-194. (JIF 3.280)	Samira Kordebar, Mehrdad Aghaie, Elham Fakhari, Mohammad Ali Vakili. (2019)	Estudio de casos y controles	Evaluar la condición periodontal en pacientes con AR, considerando el efecto de los FARME.	La EP fue más frecuente en los pacientes con AR que en el grupo de sanos, especialmente en los consumidores de FARME. El índice gingival fue significativamente mayor en los no consumidores.
Clinical Review Report: Baricitinib (Olumiant). Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	Eli Lilly Canada Inc. (2019)	Revisión	Realizar una revisión sistemática de los efectos del baricitinib 2 mg/día oral en combinación con MTX para el tratamiento de pacientes adultos con AR moderada a grave que han respondido inadecuadamente a uno o más FARME.	El baricitinib de 2mg/día oral mejoraba las respuestas clínicas un 20 % (ACR20) después de 12 semanas de tratamiento en pacientes con AR que tenían una respuesta inadecuada a los FARME o a los inhibidores del FNT. Entre el 70 % y el 80 % recibieron tratamiento concurrente con MTX. El análisis de subgrupos demostró que las respuestas del ACR20 no se veían afectadas por la respuesta inadecuada al inhibidor del FNT.

TÍTULO	AUTOR/AÑO	TIPO	OBJETIVO	CONCLUSIONES
Rheumatoid arthritis in the elderly and its relationship with periodontitis: A review. <i>Geriatrics and Gerontology International</i> ;14(1), 8-22. (JIF 2.118)	Agnihotri R, Gaur S. (2014)	Revisión	Determinar la relación entre ambas condiciones sistémicas y valorar la influencia de gravedad de cada una de ellas.	Ambas afecciones comparten una patología, genética y unos factores de riesgo ambientales comunes. Además, una comprensión cabal de los mecanismos mencionados anteriormente podría permitir el desarrollo de modalidades de tratamiento conjuntas con beneficio en el tratamiento de la población geriátrica afectada por ambos trastornos.
An Evaluation of Non-Surgical Periodontal Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis. <i>The Open Dentistry Journal</i> ; 9,150-153. (SJR 0.37)	Román-Torres CV., Neto JS, Souza MA, et al.(2015)	Estudio de casos y controles	Investigar la interacción entre el estado de salud y el tratamiento periodontal.	La terapia periodontal en pacientes con AR y con periodontitis leve y crónica mostraron una mejora clínica. Sin embargo, las diferencias en los marcadores inflamatorios no fueron significativas en ninguno de los dos grupos desde la línea de base hasta los tres meses.

TÍTULO	AUTOR/AÑO	TIPO	OBJETIVO	CONCLUSIONES
An Predictive factors related to the progression of periodontal disease in patients with early rheumatoid arthritis: a cohort study. BMC Oral Health; 19, 240. (JIF 2.048)	Ana M. ^a Heredia-P, Gloria Inés L., Wilson Bautista-Molano et al. (2019)	Estudio de casos y controles	Evaluar el valor predictivo de los marcadores de actividad de la enfermedad en las primeras etapas de la AR, los biomarcadores de resorción ósea y el estado clínico de la EP en la progresión de la periodontitis.	Factores sistémicos, como la AR y la condición periodontal de base, se asociaron con la progresión periodontal. El tratamiento farmacológico puede afectar a la evolución de la EP en pacientes con ARJ.
Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. Journal of Clinical Periodontology; 30 (9), 761-772. (JIF 4.164)	Ana Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM (2003)	Revisión	Determinar qué tan estrecha relación existe entre la enfermedad periodontal y la artritis reumatoide.	Los mecanismos patógenos subyacentes son notablemente similares y es posible que los individuos que manifiesten tanto periodontitis como AR puedan sufrir una desregulación sistémica subyacente unificadora de la respuesta inflamatoria.

TÍTULO	AUTOR/AÑO	TIPO	OBJETIVO	CONCLUSIONES
Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease caused by periodontal pathogens. International Journal of General Medicine; 6, 383-386. (SJR 0.68)	Mesut Ogrendik. (2013)	Estudio de casos y controles	Describir el papel de los patógenos periodontales en la etiopatogenia de la AR.	Los bacilos anaerobios gram - pueden causar infecciones en cualquier parte del cuerpo; las más comunes son las infecciones orales y dentales, pleuropulmonares, intraabdominales, del tracto genital femenino y de la piel, los tejidos blandos y huesos. Los resultados indican que las bacterias periodontopatógenas son responsables de la etiopatogenia de la AR en un huésped genéticamente susceptible.
Periodontal disease and rheumatoid arthritis: the evidence accumulates for complex pathobiologic interactions. Current Opinion in Rheumatology; 25 (3), 345-353. (JIF 3.851)	Bingham CO 3rd and Malini Moni. (2013)	Revisión	Centrarse en las recientes investigaciones clínicas relacionadas con las asociaciones entre la EP y la AR.	Una mayor atención a la salud bucal en todos los pacientes mejorará la calidad de vida y abordará lo que ahora se reconoce como una importante comorbilidad de la artritis reumatoide.

TÍTULO	AUTOR/AÑO	TIPO	OBJETIVO	CONCLUSIONES
<p>Porphyromonas gingivalis: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. FEMS Microbiology letters; 333 (1), 1-9. (JIF 1.994)</p>	<p>Bostanci N, Belibasakis GN. (2012)</p>	<p>Revisión</p>	<p>Se analizan las estrategias invasivas y evasivas de P. gingivalis y el papel de sus principales factores de virulencia en ellas.</p>	<p>Esta especie afecta cualitativa y cuantitativamente a la composición del microbiota comensal oral, que a su vez es necesaria para la pérdida ósea inflamatoria inducida por Pg. Por estas razones, Pg se considera una especie clave en las biopelículas subgingivales.</p>
<p>The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. Arthritis Research and Therapy;12 (5), 218.(JIF 4.148)</p>	<p>Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgereit F. (2010)</p>	<p>Revisión</p>	<p>Evaluar la asociación entre la artritis reumatoide y la enfermedad periodontal.</p>	<p>La existencia de una enfermedad sistémica inflamatoria puede promover la EP tanto en su aparición como en su progreso. El tratamiento con antibióticos en pacientes con AR puede ser eficaz. La enzima PAD es un importante factor patógeno para la AR. La Pg es actualmente la única bacteria conocida con expresión de PAD y desempeña un papel en la respuesta inmunológica humoral y en la presencia de APCA en los pacientes con AR. La higiene bucal y el tabaquismo representan factores ambientales que influyen en el riesgo de desarrollo de la AR</p>

TÍTULO	AUTOR/AÑO	TIPO	OBJETIVO	CONCLUSIONES
Potential mechanisms linking periodontitis to rheumatoid arthritis. <i>Journal of the International Academy of Periodontology</i> ; 21(3), 99-110. (SJR0.28)	Lee YH, Lew PH, Cheah CW, Rahman MT, et al.(2019)	Revisión	La búsqueda del posible mecanismo que vincula la enfermedad periodontal con la artritis reumatoide.	Es prudente comprender los posibles mecanismos que vinculan la EP con la AR, ya que las similitudes patogénicas que se dan entre ambas enfermedades sugieren que el tratamiento común o combinado de la AR y la EP puede tener efectos beneficiosos en ambas enfermedades.
The Influence of Porphyromonas Gingivalis Bacterium Causing Periodontal Disease on the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Systematic Review of Literature. <i>Cureus Journal of Medical Science</i> ; 11(5), e4775.	Kriauciunas A., Gleiznys A., Gleiznys D., Janužis G.(2019)	Revisión sistemática	Analizar la relación entre la AR y EP. Analizar la influencia de PPAD producida por Pg que causa inflamación en las articulaciones. Analizar los cambios inducidos por el hombre que relacionan a Pg con la patogénesis de la AR.	Los resultados obtenidos de 10 autores diferentes han demostrado que los PPAD producidos por la bacteria Porphyromonas gingivalis tienen una influencia significativa en la patogénesis de la artritis reumatoide.
Periodontal pathogens and the association between periodontitis and rheumatoid arthritis in Korean adults. <i>Journal of Periodontal and Implant Science</i> ; 48 (6), 347-359. (JIF 1.472)	Jin-Hee Kim, In Ah Choi, Joo Youn Lee, et al.(2018)	Estudio transversal prospectivo	Evaluar las relaciones entre las dos enfermedades e identificar las implicaciones clínicas de las mismas, centrándose en los patógenos periodontales en los adultos coreanos.	El aumento de los índices periodontales podría utilizarse como indicador de riesgo del desarrollo de la EP en los pacientes con AR, y un título creciente de anti-Pg podría considerarse como una señal de advertencia en los pacientes con AR que sufren de periodontitis.

TÍTULO	AUTOR/AÑO	TIPO	OBJETIVO	CONCLUSIONES
<p>Seropositivity Combined with Smoking Is Associated with Increased Prevalence of Periodontitis in Patients with Rheumatoid Arthritis. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i>; 77(8), 1236-1238. (JIF 14.299)</p>	<p>Kaja Eriksson, Lena Nise, Lars Alfredsson, et al.(2018)</p>	<p>Estudio de casos y controles</p>	<p>Demostrar la prevalencia de la enfermedad periodontal en pacientes con artritis reumatoide y fumadores.</p>	<p>Aquí demostramos que la asociación previamente observada entre el tabaquismo y la periodontitis en la AR se limita a los pacientes con AR seropositiva, especialmente aquellos con anticuerpos tanto de ACPA como de factor reumatoide (FR).</p>
<p>Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish population-based case-control study. <i>European Journal of Epidemiology</i>; 33 (4), 415-423. (JIF 6.529)</p>	<p>Anna Karin Hedström, Leszek Stawiarz, Lars Klareskog, and Lars Alfredsson. (2018)</p>	<p>Estudio de casos y controles</p>	<p>Estimar cómo la edad de inicio del hábito de fumar, el abandono de este, la duración, la intensidad y la dosis acumulativa del tabaco influyen en el riesgo de desarrollar anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulados (ACPA) positivos y negativos.</p>	<p>Fumar está asociado con un mayor riesgo de ambos subconjuntos de la AR. Parece existir un umbral por debajo del cual no se produce ninguna asociación entre el tabaquismo y la AR. Después de dejar de fumar, el efecto perjudicial del tabaquismo tiene una influencia más persistente en el riesgo de artritis ACPA+.</p>

TÍTULO	AUTOR/AÑO	TIPO	OBJETIVO	CONCLUSIONES
Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. Journal of Clinical Rheumatology; 13 (3), 134-137. (JIF 1.897)	Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. (2007)	Ensayo	Determinar si la eliminación de la infección periodontal y la inflamación gingival afecta a la gravedad de la artritis reumatoide activa en pacientes con enfermedad periodontal inflamatoria crónica.	El control de la infección periodontal y la inflamación gingival mediante el raspado y alisado radicular y el control de la placa en sujetos con enfermedad periodontal puede reducir la gravedad de la AR. Esta noción está respaldada por la mejora subjetiva que se ha observado en los pacientes tratados.
Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: The Same Inflammatory Mediators? Mediators of Inflammation; 6034546. (JIF 3.545)	Fulvia Ceccarelli, Matteo Saccucci, Gabriele Di Carlo, et al. (2019)	Revisión	Corroborar la posibilidad de utilizar los mismos biomarcadores para evaluar tanto a los pacientes con artritis reumatoide como con enfermedad periodontal.	Los datos más consistentes están relacionados con los alelos HLA-DRB1. La presencia de SE está asociada con la susceptibilidad y gravedad de ambas enfermedades. Además, se dispone de resultados contrastantes en relación con el FNT, IL1 e IL6. La escasez de datos sugiere realizar estudios más profundos, con poblaciones más amplias y un diseño longitudinal.

TÍTULO	AUTOR/AÑO	TIPO	OBJETIVO	CONCLUSIONES
Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. Journal of Dental Research; 93 (11), 1045-1053. (JIF 5.125)	Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. (2014)	Revisión sistemática con meta-regresión	Consolidar los datos epidemiológicos sobre la periodontitis severa y generar estimaciones internas coherentes sobre la prevalencia y la incidencia en todos los países con 20 grupos de edad y de ambos sexos para 1990 y 2010.	Los encargados de la formulación de políticas deben ser conscientes de una previsible carga creciente de periodontitis severa debido al aumento de la población mundial asociado a una mayor esperanza de vida y a una disminución masiva de la prevalencia de la pérdida de dientes en todo el mundo de 1990 a 2010.
Periodontal conditions among employed adults in Spain. Journal of Clinical Periodontology; 43 (7), 548-556. (JIF 4.164)	Carasol M, Llodra JC, Fernández-Meseguer A et al.(2016)	Estudio transversal prospectivo	Evaluar la prevalencia y la gravedad de las afecciones periodontales en una muestra representativa de adultos empleados en España.	La prevalencia de las EP destructivas estaba relacionada con la edad, el género, la educación, los ingresos y el consumo de tabaco. Los adultos jóvenes mostraron peores condiciones periodontales que las que se habían informado anteriormente en las encuestas nacionales de España.

TÍTULO	AUTOR/AÑO	TIPO	OBJETIVO	CONCLUSIONES
Experimental Arthritis Triggers Periodontal Disease in Mice: Involvement of TNF- α and the Oral Microbiota. The Journal of Immunology;187 (7), 3821-3830.	Celso Martins Queiroz-Junior, Mila Fernandes Moreira Madeira, Fernanda Matos Coelho et al.(2011)	Estudio de casos y controles	Evaluar los efectos de la inducción de la artritis en el desarrollo espontáneo de la EP e investigar la contribución potencial del microbiota oral y el FNT- a la EP.	El AIA exageró la reactividad al antígeno del microbiota oral local y causó la pérdida espontánea de hueso periodontal de una manera dependiente del FNT- α . Así pues, la EP desencadenada por la artritis puede ser la manifestación de una enfermedad ósea inflamatoria sistémica.
Experimental arthritis exacerbates Aggregatibacter actinomycetemcomitans induced periodontitis in mice. Journal of Clinical Periodontology;39, 68-616. (JIF 4.164)	Celso Martins Queiroz-Junior, Mila Fernandes Moreira Madeira, Fernanda Matos Coelho et al.(2012)	Estudio de casos y controles	Investigar si la artritis crónica inducida por antígenos (AIA) influye en la periodontitis inducida por infección en ratones y si la EP modifica el curso clínico de la AIA. También se evaluó la contribución de la terapia anti-FNT- α .	Los resultados actuales indican que la exacerbación de la enfermedad periodontal inducida por la artritis se asocia con una alteración de la pauta de polarización de los linfocitos y un aumento de la inmunorreactividad sistémica. Este proceso se mejoró con terapias anti-FNT- α y antisépticas.
Pre-existing periodontitis exacerbates experimental arthritis in a mouse model. Journal of Clinical Periodontology; 38, 532-541. (JIF 4.164)	Cantley MD, Haynes DR, Marino V, Bartold PM.(2011)	Estudio de casos y controles	Desarrollar un modelo animal para evaluar la relación entre la periodontitis preexistente y la artritis experimental.	Los resultados de este estudio indican que la periodontitis preexistente exacerbó la artritis experimental en un modelo de ratón.

TÍTULO	AUTOR/AÑO	TIPO	OBJETIVO	CONCLUSIONES
Periodontitis in early and chronic rheumatoid arthritis: a prospective follow-up study in Finnish population. BMJ Open;7 (1). (JIF 2.376)	Leena Äyräväinen, Marjatta Leirisalo-Repo, Antti Kuuliala et al. (2017)	Estudio transversal prospectivo	Investigar la asociación entre la artritis reumatoide (AR) y la periodontitis con especial énfasis en el papel de los medicamentos antirreumáticos en la salud periodontal.	La periodontitis moderada fue más frecuente en los pacientes con AR que en los controles. Los pacientes con AR y ARC mostraron parámetros de salud periodontal más pobres en comparación con los controles. No hubo asociación entre el tratamiento antirreumático y los parámetros periodontales.

6. DISCUSIÓN

Como se ha expuesto anteriormente, el objetivo de este trabajo es comprobar si existe alguna asociación entre la enfermedad periodontal y la artritis reumatoide, ya que existen varios documentos científicos que hacen referencia a ello.

Ambas enfermedades multifactoriales comparten parte de estos factores que participan en la progresión de la enfermedad. Por ellos, tras la búsqueda de datos exponemos los principales aspectos de mayor interés entre ambas enfermedades para, finalmente, poder llegar a una conclusión que determine si existe o no dicha relación entre la EP y la AR y por qué.

6.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DE INTERÉS

La frecuencia de la periodontitis en la AR y en las poblaciones control varía de un estudio a otro, pero según una revisión reciente con metaanálisis, el riesgo de periodontitis en la AR frente a los controles es de 1,13. El principal resultado del estudio fue que la salud periodontal era más pobre en los pacientes con AR en general, en comparación con los controles de la población. Casi el 80 % de los pacientes con AR y el 85 % de los pacientes con artritis reumatoide crónica (ARC) sufrían de periodontitis frente al 40 % de los controles.

La periodontitis moderada estaba presente en el 67,3 % de los pacientes con artritis reumatoide juvenil o temprana (ARJ), el 64,3 % de los pacientes con ARC y el 39,5 % de los casos control. Tras una reevaluación, los pacientes con AR todavía mostraban una salud periodontal deficiente a pesar del tratamiento con FARME después del examen inicial. La prevalencia de *Porphyromonas gingivalis* fue mayor en los pacientes con AR con profundidad de sondaje periodontal ≥ 4 mm en comparación con los pacientes con AR y los controles. La medicación antirreumática no pareció afectar los resultados [12].

En un estudio más reciente se observaban resultados similares, los cuales apoyaban la posible relación existente entre ambas enfermedades. Según los grupos de este estudio, los pacientes con AR tenían un 80 % periodontitis crónica frente a un 54 % que presentaban los sujetos sin AR. Además, el índice glucémico fue significativamente más alto en los pacientes con AR recién diagnosticada que en el grupo de control. Los resultados indicaron que la media de pérdida de inserción fue mayor en el grupo de pacientes con AR en comparación con el grupo de control y el índice de placa fue bastante menor en el grupo de control en comparación con los pacientes con AR. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la profundidad de bolsa entre estos

grupos. [13]

Según estudios realizados por la International Journal of General Medicine y la Journal of Dentistry, se ha observado un aumento significativo en la incidencia de la enfermedad periodontal en pacientes con artritis reumatoide activa en comparación con pacientes sanos, sobre todo, en pacientes consumidores de FARME, como Metotrexato e Hidroxicloroquina, así como en consumidores de corticoides y AINEs. En cuanto a la prevalencia de la periodontitis, parece ser mayor en la ARJ, según estudios realizados por Scher y otros especialistas, donde encontraron en 2012 periodontitis moderada/grave en 78 % de los pacientes de AR en sus inicios. Además, la prevalencia de la artritis reumatoide resulta dos veces mayor en pacientes con enfermedad periodontal que en personas que no la padecen. [1]

La edad parece ser un factor predisponente de ambas enfermedades. De hecho, según estudios la prevalencia de la artritis reumatoide y la periodontitis es similar y alcanza el 5 % en la población mayor de 50 años. Por este motivo, muchos estudios se centran en buscar la relación de la artritis reumatoide y la periodontitis en personas de edad avanzada. [14, 15]

6.2. PAPEL DE P.GINGIVALIS EN LA EP Y AR

La EP se debe a una infección provocada por varias bacterias de la cavidad oral, entre las más conocidas encontramos a *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

Varios estudios han evaluado la exposición a *P.gingivalis* en pacientes periodontales con o sin artritis reumatoide, y se ha llegado a la conclusión de que existe una cierta relación entre ambas.

La *Porphyromonas gingivalis* (Pg) es un cocobacilo gramnegativo anaerobio. Esta especie bacteriana rara vez está presente en individuos periodontalmente sanos, pero la colonización por Pg es uno de los pasos permisivos en la propagación de la lesión periodontal. El Pg tiene un número de características que le permiten inicialmente eludir los mecanismos de defensa del huésped, promoviendo el ingreso de tejidos, con la consiguiente regulación de un número de respuestas inflamatorias locales, propagando aún más el daño tisular. [16–18]

Produce una enzima, la PAD (peptidil arginina deiminasa), la cual da lugar a la citrulinación de ciertas proteínas convirtiéndolas en antígenos y favoreciendo la producción de anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados (ACPA), ampliamente reconocidos como biomarcadores diagnósticos y pronósticos para pacientes con AR, ya que es capaz de inducir una respuesta inmune

que conduce al inicio de la AR. [16, 19].

Se han propuesto dos mecanismos a través de los cuales *P. gingivalis* puede orquestar la respuesta humoral y estimular la autoinmunidad:

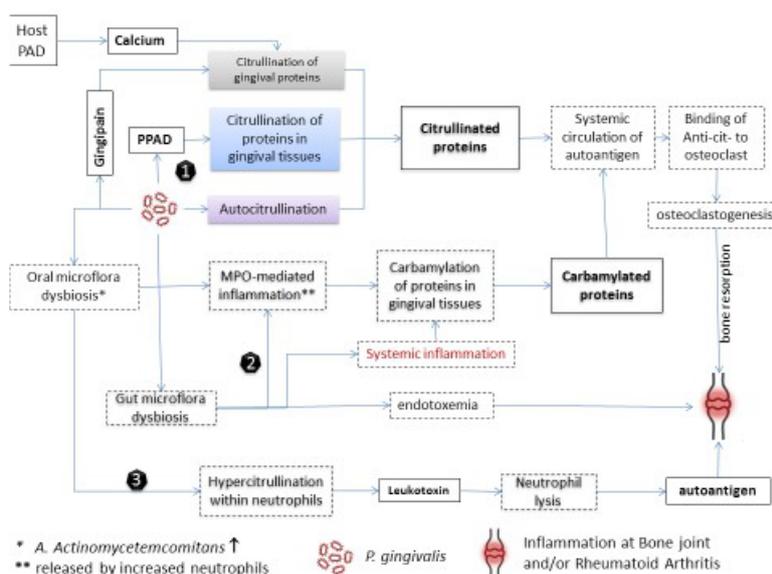
- La citrulinación por *P.gingivalis* peptidil arginina deiminasa (PPAD)
- La autocitrulinación de su propia PAD

Laugisch et al. demostraron que la citrulinación es más frecuente en los pacientes con AR que en el grupo control.

De manera similar, los mismos científicos en su estudio ELISA, que mide los niveles de anticuerpos contra los epítomos citrulinados, encontraron que las actividades de la PAD y la PPAD en los pacientes con AR fueron más altas que en pacientes sanos. Además, Mikuls y cols. midieron los anticuerpos en sangre y *Porphyromonas gingivalis* y encontraron que los pacientes con AR y los pacientes con ACPA positivo en sangre tenían una mayor incidencia en las enfermedades de EP. Lappin y cols. en el estudio ELISA mostraron que 6 meses después del desarrollo de la EP, se observaron cambios significativos en los niveles de antipéptidos cíclicos citrulinados y anti-*Porphyromonas gingivalis*. [19]

Konig et al.(2016) demostraron que *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* también era capaz de inducir la citrulinación con una mayor intensidad en los neutrófilos. Se postuló que esto era causado por la leucotoxina A (LtxA) producida por *A. actinomycetemcomitans*, que puede desregular las enzimas citrulinantes en los neutrófilos y también causar cambios en la morfología de los neutrófilos que le permiten liberar su carga citrulinada (figura 2). Sin embargo, un estudio posterior realizado en una población de muestra más amplia no mostró diferencias en el anticuerpo contra la LtxA entre la AR y otras formas de artritis (*Volkov et al., 2018*). [20]

Figura 2: Posibles mecanismos de como la EP agrava la AR [20]



Los posibles mecanismos de cómo la EP agrava la AR se pueden resumir en estos puntos:

- El papel de *P. gingivalis* en la contribución a la formación de autoantígenos, ya sea directamente a través de la citruilación de proteínas o indirectamente a través de la carbamilación mediada por la inflamación.
- *P. gingivalis* como patógeno clave que causa alteraciones en la microflora intestinal y que puede conducir a la endotoxemia y a la persistencia de una inflamación sistémica de bajo grado que puede exacerbar la respuesta inflamatoria dentro de la articulación.
- Liberación extracelular de autoantígeno tras la apoptosis de neutrófilos como resultado de la hipercitruilación inducida por *A. actinomycetemcomitans*. [20]

6.3. INFLUENCIA DEL TABACO

El tabaquismo es uno de los factores de riesgo más importantes, tanto para la periodontitis como para la AR, y predispone al desarrollo de AR seropositiva. En la periodontitis, el tabaco provoca un desequilibrio en la respuesta inmune del huésped, asociado a la supresión de función de células B, disminuyendo la producción de IgA y IgG principalmente; además de actuar sobre la función de los linfocitos T. Lo cual provoca, un aumento de la producción de mediadores de la inflamación. [21]

En cuanto a la afectación en la artritis reumatoide, incrementa el riesgo en los individuos genéticamente predispuestos. El aumento del riesgo de AR positiva de ACPA asociado con el tabaquismo

fue más pronunciado entre los hombres que entre las mujeres, mientras que no se observaron diferencias significativas entre los sexos con respecto a la AR negativa de ACPA. [22]

Además, se ha relacionado que el tabaquismo interactúa con los genes HLA-DR SE y aumenta el riesgo de anticuerpos anti-PCC en pacientes con artritis reumatoide. [23]

Los fumadores con AR tienen una mayor prevalencia de periodontitis en comparación con los que nunca han fumado, según un estudio de casos y controles basado en la población sueca (EIRA). La mayor prevalencia de periodontitis, con un riesgo casi tres veces mayor, se observó entre los hombres fumadores actuales que dieron positivo en el ACPA. En el caso de la AR negativa al ACPA, no se observó ninguna asociación convincente entre el tabaquismo y la periodontitis [24].

6.4. EXPRESIÓN MARCADORES GENÉTICOS E INFLAMATORIOS

Son varios estudios los que demuestran que tanto la enfermedad periodontal como la artritis reumatoide presentan mecanismos etiopatogénicos similares, en concreto mediadores genéticos e inflamatorios.

Según un modelo multifactorial, la interacción entre los antecedentes genéticos y los factores ambientales conduce al desarrollo de una condición inflamatoria autoinmune, lo que da lugar a la producción de autoanticuerpos. El locus HLA-DRB1 altamente polimórfico (el llamado epítipo compartido-SE) representa el factor genético más fuerte involucrado en el desarrollo de la enfermedad. En particular, todos los alelos HLA-DRB con el SE proporcionan un reconocimiento de antígenos propensos a la AR: esto conduce no sólo a un mayor riesgo de desarrollar AR sino también a la progresión hacia una enfermedad más erosiva y deformante. Además, la interacción genético-ambiental entre los genes del tabaco y el SE parece ser crucial en el desarrollo de la AR seropositiva.

No obstante, también se ha investigado la contribución de otros polimorfismos genéticos a la susceptibilidad a la AR: entre ellos, los SNP (polimorfismo puntual o de un solo nucleótido) en el transductor de señales y activador de la transcripción 4 (STAT4), el receptor gamma Fc (FCGR), el no receptor de la proteína tirosina fosfatasa tipo 22 (PTPN22), la proteína arginina-deiminasa tipo IV (PADI-4), FNT y los genes de la IL6 se han asociado con el desarrollo de la enfermedad en varios estudios de casos y controles. Es importante señalar que los polimorfismos genéticos también podrían estar asociados con diferentes fenotipos de enfermedades, en términos de progresión del daño radiográfico.

Algunos de estos factores genéticos también se han asociado con la susceptibilidad a la EP,

reforzando la hipótesis del mecanismo patógeno común en la AR. Específicamente, la positividad de la SE ha sido ampliamente vinculada al desarrollo de la EP.

En 2006, Marotte et al. investigaron la presencia de una asociación entre la destrucción ósea a nivel articular y periodontal en una amplia cohorte de la AR. El análisis de 147 sujetos -el 56,5 % de los cuales con EP- demostró una fuerte asociación entre la EP y la destrucción de la muñeca, evaluada por la puntuación radiográfica de Larsen. Específicamente, los autores identificaron una asociación significativa entre la positividad SE y la destrucción ósea en la muñeca y los sitios periodontales. De hecho, los pacientes SE+ mostraron un riesgo 2,5 veces mayor de tener destrucción de la articulación de la muñeca que los SE- (OR = 2,5). De la misma manera, los pacientes SE+ tenían un riesgo 2,2 veces mayor de tener destrucción periodontal en comparación con SE- (OR = 2,2). La comparación entre los pacientes con ambas destrucciones de sitio y los que no tenían ninguna destrucción demostró la asociación con la positividad de la SE (OR = 3,9). Esta evidencia subraya el posible papel de la SE en la destrucción ósea en ambos sitios, sugiriendo una acción simultánea.

El posible papel de los alelos DRB1 que codifican la SE ha sido recientemente subrayado por Gehlot et al.: los autores observaron que los ratones transgénicos SE+, pero no los ratones SE-, desarrollaron espontáneamente EP, asociada a la sobreexpresión de IL17 y a la interrupción del periostio. Además, los ratones SE positivos mostraron parámetros volumétricos y de mineralización del hueso mandibular significativamente más bajos, junto con una mayor reabsorción del hueso alveolar.

Además de la SE, se ha investigado el posible papel de otros polimorfismos genéticos relacionados con la AR para analizar la asociación con la destrucción ósea a nivel periodontal. Los estudios realizados hasta la fecha no han producido resultados concluyentes, principalmente debido al pequeño tamaño de las cohortes (generalmente menos de 100 pacientes inscritos), lo que ha dado lugar a una falta de poder estadístico para detectar adecuadamente una asociación. En consecuencia, las frecuencias de genotipos y alelos podrían variar ampliamente entre los distintos grupos étnicos y las mismas variantes genéticas podrían desempeñar un papel diferente en las distintas poblaciones. [25]

6.5. EVOLUCIÓN DE LAS ENFERMEDADES TRAS EL INICIO DE SUS TRATAMIENTOS

Existen estudios que consideran que los tratamientos de la enfermedad periodontal y de la AR podrían tener un efecto beneficiador en ambas enfermedades. La literatura muestra que la EP

no suele requerir tratamiento farmacológico, únicamente tratamiento mecánico periodontal de rutina. Mientras que la mitad de los estudios demuestran que la artritis reumatoide implica algún enfoque farmacológico. [23]

En primer lugar, el tratamiento en pacientes con periodontitis, que no requieran medidas quirúrgicas, consiste en un control de placa mediante la enseñanza de la higiene oral al paciente y del raspado y alisado radicular (RAR), para eliminar productos derivados de las bacterias que contribuyen a la inflamación y proceso de reabsorción ósea.

Según un estudio experimental publicado en la *Journal of Clinical Rheumatology*, donde dividieron en dos grupos a pacientes con AR y EP en: tratados con tratamiento periodontal de RAR y no tratados, el 58,87% del grupo tratado y el 16,7% en del grupo no tratado mostraron una mejoría en las puntuaciones de AR. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en el índice de actividad de la enfermedad de la artritis reumatoide (DAS28) y en la tasa de sedimentación de eritrocitos (ESR) entre ambos grupos. Por lo que, tras el estudio, se llega a la conclusión de que el control de la infección periodontal y la inflamación gingival mediante el RAR y el control de la placa en sujetos con enfermedad periodontal puede reducir la gravedad de la AR. Esta noción está respaldada por la mejora subjetiva que se ha notificado en los pacientes tratados. [26]

Por otro lado, el tratamiento de la artritis reumatoide consiste en la administración FARME, los cuales pueden combinarse con FARME biológicos y otros fármacos como AINEs o corticoides, para conseguir un mayor efecto terapéutico.

En estudios más antiguos, se estableció que el tratamiento temprano de la AR con FARME ofrece valiosos beneficios clínicos y/o radiográficos a lo largo de varios años. Las pruebas radiográficas indicaron que los FARME podían proteger inicialmente contra el daño óseo y podían atenuar la periodontitis. Estos datos coinciden con un estudio de cohorte publicado en la *BMC Oral Health*, donde se evidenciaba que los pacientes que tomaban el tratamiento combinado de corticosteroides con FARME tenían menos progresión de la enfermedad. Es posible que la combinación de FARME con corticoides potencie los efectos antiinflamatorios sobre el periodonto, lo que se reflejó en la reducción de la pérdida de inserción en estos pacientes. En contraste, otros autores informaron que los pacientes que tomaban la terapia combinada de FARME (metotrexato e leflunomida) mostraron niveles más altos de pérdida de inserción; cabe señalar que esos pacientes tenían AR establecida (más de 2 años desde el diagnóstico) y la progresión de la enfermedad periodontal no fue evaluada en ese estudio.

Los estudios en pacientes con periodontitis crónica seguidos durante un período de tiempo similar

han demostrado una pérdida de inserción de entre el 5 y el 10 % de los sitios. En los pacientes con ARJ que fueron controlados con FARME, la pérdida de inserción estuvo presente en el 6 % de los sitios. [27]

6.6. ESTUDIOS EN ANIMALES SOBRE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y LA ARTRITIS

En los estudios realizados por Queiroz-Junior CM et al. [28, 29], que utilizaron un modelo de artritis inducida por antígenos de ratón (AIA), se compararon ratones con periodontitis inducida por bacterias con aquellos que no la tenían, y los grupos fueron tratados con terapia anti-FNT y/o antimicrobianos. Se comunicaron varios hallazgos:

En primer lugar, la pérdida temprana de hueso alrededor de dientes se observó en ratones con AIA sin exposición bacteriana a una gravedad similar a la de la instalación bacteriana directa. En segundo lugar, la eliminación de las bacterias orales con antiséptico evitó la pérdida de hueso periodontal, pero no tuvo ningún efecto sobre la artritis.

En tercer lugar, la presencia de AIA exacerbó la enfermedad periodontal inducida por bacterias. Por último, tanto la artritis como la pérdida de hueso alveolar se redujeron en presencia del tratamiento con anticuerpos contra el FNT. Un estudio publicado por Cantley MD et al. [30] informó recientemente que, en el modelo de artritis inducida por colágeno (CIA) tipo II, los ratones con inducción previa de enfermedad periodontal por instalación oral de Pg tenían una artritis más severa, basada en la inflamación y los cambios óseos.

En otra investigación, se inmunizó a ratas transgénicas DR4 con enolasa que se aisló de *P. gingivalis* para especificar la relación entre la AR caracterizada por la positividad del anticuerpo péptido de enolasa anticitrulada (anti-CEP) y *P. gingivalis*. El anticuerpo anti-CEP es específico de la AR y se asocia en gran medida a los alelos que contienen el epítipo compartido HLA-DRB1. Este estudio demostró una artritis más grave en las ratas inmunizadas con enolasa (formas nativa y citrulinada) aislada tanto de humanos como de bacterias en comparación con el grupo de control. Además, la inmunización con enolasa de Pg generó autoinmunidad a la alfa-enolasa humana y promovió la progresión de la artritis. Estos resultados sugieren que la enolasa de Pg en su forma más nativa precipita el inicio de la AR en algunos pacientes. [1]

7. CONCLUSIONES

1. Las personas que presentan artritis reumatoide tienen una mayor incidencia de enfermedad periodontal que el resto de la población, principalmente de periodontitis moderada.
2. La enfermedad periodontal tiene una mayor prevalencia en la AR juvenil y en los pacientes con AR que consumen FARME, corticoides y AINEs, constituyendo además un factor predisponente para la enfermedad.
3. El patógeno periodontal *P.gingivalis* establece una conexión biológica entre ambas patologías por su implicación en la citrulinación de proteínas. Dicha citrulinación es fundamental en el desarrollo de la artritis reumatoide y la presencia de anticuerpos anti-PCC se considera un marcador específico de la enfermedad.
4. El tabaquismo actúa como un factor agravante en ambas enfermedades. Además, aumenta la prevalencia de periodontitis en personas que presentan AR seropositiva.
5. Tanto la enfermedad periodontal como la artritis reumatoide comparten mecanismos etiopatogénicos similares, en concreto mediadores genéticos e inflamatorios.
6. El HLA-DRB1 con SE positiva da lugar a una mayor destrucción de la articulación de la muñeca, así como a una mayor destrucción periodontal, en comparación con SE negativa.
7. Existen evidencias de que el control de la infección periodontal y la inflamación gingival, mediante el control de la placa y el raspado y alisado radicular, puede influir en el curso de la AR reduciendo su gravedad. Sin embargo, no hay resultados evidentes respecto al papel que pudiera ejercer el tratamiento farmacológico de la AR sobre el curso de la EP.
8. El tratamiento con anticuerpos contra el FNT podría tener un efecto beneficioso sobre ambas enfermedades.

8. GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

ACPA	Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulados
AIA	Artritis inducida por antígenos de ratón.
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
Anti-CEP	Anticuerpo péptido de enolasa anticitrulada
Anti-PCC	Anticuerpos contra proteínas citrulinadas
AR	Artritis reumatoide
ARC	Artritis reumatoide crónica
ARJ	Artritis reumatoide juvenil o temprana
CIA	Artritis inducida por colágeno
CMV	Citomegalovirus
DAS28	índice de actividad de la artritis reumatoide de 28 articulaciones
DM	Diabetes Mellitus
EP	Enfermedad periodontal
ESR	Tasa de sedimentación d eritrocitos
FARME	Fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad
FCGR	Receptor gamma Fc
FNT	Factor de necrosis tumoral
FR	Factor reumatoide
HLA	Complejo de histocompatibilad
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
LtxA	Leucotoxina A
MTX	Metotrexato
PAD	Peptidil arginina deiminasa
PADI4	Proteína arginina-deiminasa tipo IV
PCR	Proteína C reactiva
Pg	Porphyromonas gingivalis
PPAD	P.gingivalis peptidil arginina deiminasa
PTPN22	No receptor de la proteína tirosina fosfatasa tipo 22
RAR	Raspado y alisado radicular
SNP	Polimorfismo puntual o de un solo nucleótido
STAT4	Transductor de señales y activador de la transcripción 4
VEB	Virus de Epstein-Barr
VPH	Virus del papiloma humano

Referencias

- [1] Mesut Ogrendik. (2013). Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease caused by periodontal pathogens. *International Journal of General Medicine*, 6, 383-386.
- [2] David Herrera, Elena Figuero, Lior Shapira, Lijian Jin, Mariano Sanz. La nueva clasificación de las enfermedades periodontales y periimplantarias. En: *Revista científica de la Sociedad Española de Periodoncia* (2008/11). *Periodoncia clínica. Diagnóstico y tratamiento periodontal*.
- [3] Manuel Bravo Pérez. Epidemiología de las enfermedades gingivo-periodontales. RCOE. *Revista N^o 23*. Octubre 2018; Vol., 23 Supl.1
- [4] Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014 nov., 93(11), 1045-53.
- [5] Carasol M, Llodra JC, Fernández-Meseguer A, Bravo M, García-Margallo MT, Calvo-Bonacho E, Sanz M, Herrera D. (2016). Periodontal conditions among employed adults in Spain. *J Clin Periodontol*. 2016 Jul, 43(7), 548-56.
- [6] Jin-Hee Kim, In Ah Choi, Joo Youn Lee, Kyoung-Hwa Kim, Sungtae Kim, Ki-Tae Koo, Tae-Il Kim, Yang-Jo Seol, Young Ku, In-Chul Rhyu, Yeong Wook Song, Yong-Moo Lee. (2018). Periodontal pathogens and the association between periodontitis and rheumatoid arthritis in Korean adults. *J Periodontal Implant Sci.*, 48(6), 347–359.
- [7] Artur Falcao, Pedro Bullón. (2019). A review of the influence of periodontal treatment in systemic diseases. *Periodontology* 2000, 79.
- [8] Laffon R, Ortiz García. (2000). Etiopatogenia y epidemiología de la artritis reumatoide. En: *Manual de enfermedades reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología*. Madrid : Editorial Médica Panamericana (pp. 256–63).
- [9] V. Ramos-García, Em Otero-Rey, A. Blanco-Carrión. (2016). Relación entre enfermedad periodontal y artritis reumatoide. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*, 28(1), 23–27.
- [10] Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. (2003). Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 30 (9), 761–772.
- [11] Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2019). Clinical Review Report: Baricitinib (Olumiant): (Eli Lilly Canada Inc.): Indication: For use in combi-

nation with methotrexate (MTX) for the treatment of adult patients with moderate to severe rheumatoid arthritis who have responded inadequately to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Baricitinib may also be used as monotherapy in cases of intolerance to MTX [Internet].

- [12] Leena Äyräväinen, Marjatta Leirisalo-Repo, Antti Kuuliala, Kirsi Ahola, Riitta Koivunieni, Jukka H Meurman, Anna Maria Heikkinen. (2017). Periodontitis in early and chronic rheumatoid arthritis: a prospective follow-up study in Finnish population. *BMJ Open*, 7(1).
- [13] Samira Kordtabar (DDS), Mehrdad Aghaie (MMSc), Elham Fakhari (MSD), Mohammad Ali Vakili (PhD). (2019). Periodontal Condition in Patients with Rheumatoid Arthritis: Effect of Anti-rheumatic Drugs. *J Dent (Shiraz)*, 20(3), 190–194.
- [14] Agnihotri R, Gaur S. (2014). Rheumatoid arthritis in the elderly and its relationship with periodontitis: A review. *Geriatr Gerontol Int.*, 14(1), 8–22.
- [15] Roman-Torres CV, Neto JS, Souza MA, Schwartz-Filho HO, Brandt WC, Diniz RE. (2015). An Evaluation of Non-Surgical Periodontal Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Open Dent J.*, 9, 150–153.
- [16] Clifton O. Bingham (III), Malini Moni. (2013). Periodontal disease and rheumatoid arthritis: the evidence accumulates for complex pathobiologic interactions. *Curr Opin Rheumatol.*, 25(3), 345–353.
- [17] Bostanci N, Belibasakis GN. (2012). *Porphyromonas gingivalis*: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS microbiology letters.*, 333(1), 1–9.
- [18] Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgerit F. (2010). The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res Ther.*, 12(5), 218.
- [19] Kriauciunas A, Gleiznys A, Gleiznys D, Janužis G. (2019). The Influence of *Porphyromonas Gingivalis* Bacterium Causing Periodontal Disease on the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Systematic Review of Literature. *Cureus*, 11(5), e4775.
- [20] Lee YH, Lew PH, Cheah CW, Rahman MT, Baharuddin NA, Vaithilingam RD. (2019). Potential mechanisms linking periodontitis to rheumatoid arthritis. *J Int Acad Periodontol.*, 21(3), 99-110.
- [21] Al-Ghamdi HS, Anil S. (2007). Serum antibody levels in smoker and non-smoker Saudi subjects with chronic periodontitis. *J Periodontol.*, 78(6), 1043-1050.

-
- [22] Anna Karin Hedström, Leszek Stawiarz, Lars Klareskog, and Lars Alfredsson. (2018). Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish population-based case-control study. *Eur J Epidemiol.*, 33(4), 415–423.
- [23] Vilana Maria Adriano Araújo, Iracema Matos Melo, Vilma Lima. (2015). Relationship between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Review of the Literature. Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation Volume 2015, Article ID 259074.
- [24] Kaja Eriksson , Lena Nise , Lars Alfredsson , Anca Irinel Catrina , Johan Askling , Karin Lundberg , Lars Klareskog , Tülay Yucel-Lindberg. (2018). Seropositivity Combined with Smoking Is Associated with Increased Prevalence of Periodontitis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.*, 77 (8), 1236-1238.
- [25] Fulvia Ceccarelli, Matteo Saccucci, Gabriele Di Carlo, Ramona Lucchetti, Andrea Pillo-
ni, Nicola Pranno, Valeria Luzzi, Guido Valesini, Antonella Polimeni. (2019). Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: The Same Inflammatory Mediators? *Mediators Inflamm*, 2019, 6034546.
- [26] Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. (2007). Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *Journal of clinical rheumatology*, 13(3), 134–137.
- [27] Ana María Heredia-P, Gloria Inés Lafaurie, Wilson Bautista-Molano, Tamy Goretty Trujillo, Philippe Chalem-Choueka, Juan M Bello-Gualtero, Cesar Pacheco-Tena, Lorena Chila-Moreno, and Consuelo Romero-Sánchez. (2019). Predictive factors related to the progression of periodontal disease in patients with early rheumatoid arthritis: a cohort study. *BMC Oral Health.*, 19, 240.
- [28] Celso Martins Queiroz-Junior, Mila Fernandes Moreira Madeira, Fernanda Matos Coelho, Vivian Vasconcelos Costa, Rafaela Leal Costa Bessoni, Larissa Fonseca da Cunha Sousa, Gustavo Pompermaier Garlet, Danielle da Glória de Souza, Mauro Martins Teixeira and Tarcília Aparecida da Silva. (2011). Experimental Arthritis Triggers Periodontal Disease in Mice: Involvement of TNF- α and the Oral Microbiota. *J Immunol* October 1, 2011, 187 (7) 3821-3830.
- [29] Celso Martins Queiroz-Junior, Mila Fernandes Moreira Madeira, Fernanda Matos Coelho, Vivian Vasconcelos Costa, Rafaela Leal Costa Bessoni, Larissa Fonseca da Cunha Sousa, Gustavo Pompermaier Garlet, Danielle da Glória de Souza, Mauro Martins Teixeira and

Tarcília Aparecida da Silva. (2012). Experimental arthritis exacerbates *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [U+2010]induced periodontitis in mice. *J Clin Periodontol* 2012, 39, 608–616.

[30] Cantley MD, Haynes DR, Marino V, Bartold PM. (2011). Preexisting periodontitis exacerbates experimental arthritis in a mouse model. *J Clin Periodontol* 2011, 38, 532–541.