



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
Departamento de Estomatología

**RELACIÓN ENTRE LA PERIODONTITIS Y
LA ARTRITIS REUMATOIDE: REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA**

TRABAJO FIN DE GRADO DE ODONTOLOGÍA

María Ruiz Machado

Curso 2016-17



D. PEDRO BULLÓN FERNÁNDEZ, catedrático de Periodoncia del Departamento de Estomatología de la Universidad de Sevilla.

HACE CONSTAR que: D^a María Ruiz Machado ha realizado bajo su tutela y dirección el trabajo titulado “**RELACIÓN ENTRE LA PERIODONTITIS Y LA ARTRITIS REUMATOIDE**”, como Trabajo Final del Grado de Odontología.

Sevilla, 11 de Mayo de 2017

Fdo: Pedro Bullón Fernández

María Ruiz Machado

Agradecimientos:

Me gustaría empezar agradeciendo a todo el equipo educativo de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla por las enseñanzas recibidas a lo largo de estos 5 años y especialmente a mi tutor de trabajo fin de grado, D. Pedro Bullón Fernández, por haberme facilitado el sujeto de estudio, su disponibilidad y accesibilidad, por el tiempo dedicado a responder a todas mis preguntas así como por sus consejos para el avance de mi proyecto.

ÍNDICE:

1	RESUMEN	1
2	ABSTRACT	2
3	INTRODUCCIÓN	3
3.1	Patogenia de la periodontitis	4
3.2	Mecanismos endógenos de la inflamación	4
3.3	Etiología de la artritis reumatoide (AR)	6
3.4	Tipos de anticuerpos relacionados con la artritis reumatoide	7
3.5	Relación de la enzima Peptidil arginina deiminasa (PAD) en la patogenia de la artritis reumatoide	7
4	OBJETIVOS	10
4.1	Objetivo general	10
4.2	Objetivos específicos	10
5	METODOLOGÍA	11
6	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
6.1	Datos epidemiológicos de relación:	13
6.2	Aspectos etiopatogénicos comunes	15
6.2.1	Posible relación de la <i>P. gingivalis</i> en la patogenia de la artritis reumatoide	17
6.2.2	Influencia del tabaco en ambas enfermedades	17
6.2.3	Patógenos periodontales relacionados con la artritis reumatoide	18
6.3	Influencia del tratamiento periodontal y de la artritis en la evolución de ambos ..	19
7	CONCLUSIONES	22
8	REFERENCIAS	23

1 RESUMEN

Introducción: La enfermedad periodontal es una de las dos enfermedades graves dentales que afectan a la población humana en el mundo con una alta tasa de prevalencia. Por otro lado, la artritis reumatoide es la artritis inflamatoria más común, que afecta del 0,5 al 1% de la población general en el mundo. El objetivo de este estudio es realizar una revisión bibliográfica de la literatura sobre la posible relación entre la periodontitis y la artritis reumatoide (AR).

Metodología: Se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos *Pubmed* desde el año 2012 hasta el presente. Se obtuvieron 270 artículos, de los cuales fueron 30 los que se ajustaron a nuestros criterios de inclusión y de exclusión.

Resultados y conclusiones: Tras la revisión bibliográfica hemos destacados datos significativos sobre la relación de la periodontitis con la artritis reumatoide. Según una revisión reciente con metanálisis, el riesgo de periodontitis en la AR frente a los controles es de 1.13. Un largo número de estudios muestran el incremento de la frecuencia de periodontitis en pacientes con artritis comparados con individuos sin artritis. Ambas presentan una patogenia común: inflamación, destrucción ósea, del tejido blando y activación de la respuesta inmune. La evidencia científica afirma la relación de ambas enfermedades a través de los patógenos periodontales, que expresan PAD, por la reducción de los parámetros de la actividad de la artritis tras la aplicación del tratamiento periodontal y el hecho de presentar factores de riesgo comunes como el tabaco.

Palabras clave: periodontitis, artritis reumatoide, inflamación.

2 ABSTRACT

Introduction: Periodontitis is one of the two serious dental diseases that affects the human population in the world with a high prevalence rate. On the other hand, rheumatoid arthritis is the most common inflammatory arthritis, which affects from 0.5 to 1% of the general population in the world. The aim of this study is carrying out a review of the existing literature with regards to the possible link between periodontitis and rheumatoid arthritis.

Methodology: We carried out a search on the database Pubmed from 2012 to the present. We obtained 270 articles, 30 of which did fit the inclusion and exclusion criteria.

Results and conclusions: After the bibliographic review, we have highlighted the significant data about the connection between periodontitis and rheumatoid arthritis. According to a recent meta-analysis, the risk of periodontitis in RA versus controls is 1.13. A large number of studies show the increased frequency of periodontitis in patients with arthritis compared to individuals without arthritis. Both present a common pathogenesis: inflammation, bone and soft tissue destruction, and activation of the immune response. The scientific evidence affirms the relation between both diseases through the periodontal pathogens, which express PAD, by the reduction of the parameters of the activity of the arthritis after the application of the periodontal treatment and the fact of presenting common risk factors as the tobacco.

Keywords: periodontitis, rheumatoid arthritis, inflammation.

3 INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal es una de las dos enfermedades graves dentales que afectan a la población humana en el mundo con una alta tasa de prevalencia.¹ La podemos definir como, un proceso inflamatorio que se propaga a los tejidos de soporte del diente, donde es singular la migración apical de la inserción epitelial y la destrucción progresiva del ligamento periodontal y del hueso alveolar.² Presenta una etiología compleja, es el resultado de interrelaciones complejas entre agentes infecciosos, factores del huésped, factores locales y de riesgo que modifican la expresión de la enfermedad por lo que, pueden afectar a la aparición o progresión de la misma.³

En cuanto a la microbiología, la periodontitis se considera una enfermedad infecciosa, se relaciona con una microbiota específica. Entre las cuales destacan las siguientes especies: *Agregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphhyromonas gingivalis* y *Tanerella forsythia* *Espiroquetas*, *Campylobacter*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*. Además en este apartado debemos citar la repercusión de la placa bacteriana que actúa como un biofilm (comunidades espacialmente estructuradas de microorganismos cuya función es dependiente de una compleja red de interacciones simbióticas⁴). Es considerada el factor iniciador de la enfermedad periodontal. Ésta puede ser incrementada por los factores locales, ya que favorecen la acumulación de placa bacteriana. Entre los factores locales destacan: límite amelocementario, apiñamiento, sobremordida, mordida abierta, respirador bucal, impactaciones alimentarias, tejidos blandos, factores iatrogénicos y trauma oclusal. Pero sólo con los factores locales, la placa bacteriana y la microbiología no se explican todos los fenómenos que se dan en la enfermedad, de tal forma que en muchos casos interviene los factores de riesgo que alteran la respuesta inflamatoria de la placa. Los factores de riesgo son: las hormonas sexuales, la nutrición, los fármacos, edad, estrés, factores sociológicos, enfermedades sistémicas, enfermedades hereditarias y tabaquismo.

En la actualidad múltiples estudios han confirmado la asociación entre problemas sistémicos como son la diabetes mellitus, la artritis, problemas respiratorios y cardiopatías con la periodontitis.⁵

3.1 Patogenia de la periodontitis

La placa bacteriana hace permanecer en contacto las bacterias con la encía, lo cual provoca una infección. Ante esta infección se produce una inflamación como respuesta defensiva del organismo. Dicha inflamación es diferente a la de cualquier otro lugar del organismo debido a las siguientes características de la bolsa⁶:

- a) Es una infección dinámica, cambian las bacterias continuamente.
- b) Algunas bacterias ejercen como comensales, es decir actúan beneficiando el crecimiento de otras.
- c) Hay zonas de la cavidad oral que están activas y otras no.
- d) La progresión de la enfermedad es por brotes.

La inflamación gingival es provocada por una de sustancias de origen microbiano.

La lesión directa por microorganismos puede dañar de forma directa al tejido del huésped, estimula la producción de enzimas que atacan proteínas extracelulares, producen metabolitos, provocan la depresión de la proliferación de fibroblastos y células epiteliales. Además la bacteria *P. gingivallis* produce una proteasa que activa una respuesta humoral y la bacteria *A. actinomyvetemcomitans* produce una leucotoxina que destruye neutrófilos y monocitos. Por otro lado la lesión indirecta de los microorganismos activan los sistemas inflamatorios endógenos celulares y humorales que afectan en forma secundaria la integridad del periodonto, estimulan reacciones inflamatorias que producen daño.

Las endotoxinas de Gram – aumentan los linfocitos B, aumenta los anticuerpos, inducen a los macrófagos a producir proteasa e hidrolasas, promueve la reabsorción ósea y alteran la hemostasia de tejido conectivo. Polisacáridos bacterianos aumentan la permeabilidad vascular, favorecen la quimiotaxis de células inflamatorias. Los productos bacterianos actúan como antígenos y la reacción con los anticuerpos pueden ser lesivas.⁶

3.2 Mecanismos endógenos de la inflamación

Las sustancias que controlan el proceso de la inflamación son⁶:

- ✓ Aminas vasoactivas: histamina y serotonina.
- ✓ Proteasas plasmáticas: sistema de cinina, complemento y plasmina.
- ✓ Prostaglandinas y leucotrienos: Son derivados del ácido araquidónico de la pared celular de los leucocitos y macrófagos que se metaboliza por dos vías: la

ciclooxigenasa que da origen a prostaglandinas y tromboxanos y la lipooxigenasa que da lugar a leucotrienos. Inducen la inflamación y la reabsorción ósea alveolar.

- ✓ Radicales de oxígeno: producidos por los neutrófilos y los macrófagos como mecanismo de defensa ante las bacterias, muestran en la inflamación un gran consumo de oxígeno, que daña el tejido.
- ✓ Proteinasas: Son enzimas proteolíticas producidas por neutrófilos y macrófagos, degradan el tejido conectivo y activan la inflamación.
- ✓ Citoquinas: son mediadores de la inflamación, actúan como mensajeros entre distintas células. Además inician y mantienen la respuesta inmune e inflamatoria y regulan el crecimiento y diferenciación.
- ✓ La interleuquina 1, 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF).

La destrucción tisular es una de las características singulares de la periodontitis y afecta al tejido conjuntivo y al hueso alveolar. La degradación del colágeno y de los componentes de la matriz en el tejido conjuntivo se encuentra regulada por procesos inflamatorios en la periodontitis e incluye la producción de diversas MPM.⁶

La resorción ósea es mediada por los osteoclastos y ocurre al mismo tiempo que la destrucción del tejido conjuntivo y la pérdida de inserción durante la progresión de la enfermedad. Así, los mecanismos involucrados en la resorción ósea responden a señales que reciben de las células inflamatorias que se encuentran en la lesión e inician la degradación del hueso con el fin de mantener una distancia “segura” del infiltrado inflamatorio. Los análisis de material de autopsia humano y de piezas de biopsia de animales de experimentación han demostrado que en la periodontitis, el hueso alveolar se encuentra separado del infiltrado inflamatorio por una zona de 0,5-1mm de tejido conjuntivo libre de infiltrado. Esta encapsulación de la lesión es una característica importante de los mecanismos de defensa de huésped en la enfermedad periodontal y la resorción ósea para restablecer las dimensiones de la capsula de tejido conjuntivo que se forma después de un episodio de pérdida de inserción durante la enfermedad.

Los osteoclastos son células multinucleadas que poseen capacidades específicas para la degradación de los componentes orgánicos e inorgánicos del hueso. Los mediadores como IL-1-beta, la PGE y el TNF-alfa y también la IL-6, la IL-11 y la IL-17 pueden actuar como

activadores de los osteoclastos. Otro sistema de activación es el activador del receptor de factor nuclear kappa-beta (RANK), el ligando de RANK (RANKL) y la osteoprotegerina (OPG) son citosinas que pertenecen a la familia del TNF y son producidas por osteoblastos y células de la estroma de la médula ósea. La unión RANKL A RANK determinara la diferenciación de las células progenitoras de los osteoclastos en osteoclastos activos mientras que la unión de OPG a RANKL inhibirá el proceso de diferenciación⁶.

Por otro lado, la artritis reumatoide es la artritis inflamatoria más común, que afecta del 0,5 al 1% de la población general en el mundo. La incidencia anual de la AR en España es de 8,3 casos/100.000 habitantes.⁷ Aunque se considera una enfermedad de las articulaciones, puede producir diversas manifestaciones extraarticulares que demuestran claramente que esta enfermedad, se comporta como enfermedad sistémica capaz de afectar a varios sistemas orgánicos⁸. Se define como una enfermedad sistémica, autoinmune y multifactorial, se caracteriza por la inflamación de las articulaciones sinoviales y la formación de pannus (formado principalmente por macrófagos y células mesenquimatosas) que conduce a la destrucción irreversible del cartílago, erosión del hueso subcondral e inflamación del tejido blando perióseo.⁹

3.3 Etiología de la artritis reumatoide (AR)

Su causa primera es desconocida, presenta una etiología multifactorial, donde la acción de uno o más agentes desencadenantes sobre la población predispuesta por diferentes factores genéticos, provocan la enfermedad.¹⁰

Presenta unos factores desencadenantes de origen infecciosos (*Virus Epstein Barr*, *citomegalovirus*, *parvovirus*, *P gingivallis*, *Mycoplasma*, *P.aeruginosa*, *E.coli*) iniciando una reacción inmunológica en un individuo predispuesto genéticamente. 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, el cual contiene una secuencia de aminoácidos idénticos para todos ellos. Dicha secuencia, 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 citosinas proinflamatorias se desconocen. Estas citosinas (TNF-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 citosinas proinflamatorias, de inducir la síntesis y secreción de mediadores inflamatorios y de conducir la destrucción del cartílago articular.¹⁰

Su patogenia no está bien establecida por su complejidad, pero si está comprobado que la presencia de anticuerpos contra proteínas citrulinadas (APS) es altamente específica de dicha enfermedad.¹¹

3.4 Tipos de anticuerpos relacionados con la artritis reumatoide

Entre ellos destacan: los anticuerpos antifactor perinuclear (AFP) y antiqueratina (AKA), ambos dirigidos contra filagrina citrulinada; anticuerpos anti-Sa, los cuales reconocen vimentina citrulinada y anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (anti-PCC). Estos últimos tienen una sensibilidad mayor del 80% y especificidad del 98% en pacientes con AR.¹²

3.5 Relación de la enzima Peptidil arginina deiminasa (PAD) en la patogenia de la artritis reumatoide

La citrulinación (conversión del residuo arginina a citrulina) es un tipo de modificación postraduccionales (MPT) que sufren las proteínas después de ser sintetizadas. El proceso de citrulinación es catalizado por la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD), de la que se han establecidos 5 isoformas de la PAD con expresión diferencial en tejidos y órganos.¹²

Cada tipo de isoforma de PAD se encuentra en un tejido diferente¹²:

- ✓ PAD1 se expresa predominantemente en la epidermis y útero.

- ✓ PAD2 es el miembro más ubicuo de la familia y se expresa en músculo esquelético, bazo, cerebro, glándulas salivales y útero.
- ✓ PAD3 se expresa en folículos.
- ✓ PAD4 se expresa en neutrófilos y eosinófilos.
- ✓ PAD6 ha sido detectada en ovarios, testículos y leucocitos de sangre periférica.

La conversión de arginina en citrulina es capaz de activar la respuesta inmune.

PAD4 se ha relacionado con el desarrollo de manifestaciones clínicas de AR. Actualmente, se ha comprobado que la presencia de anticuerpos contra proteínas citrulinadas, así como la expresión de PAD4, predeterminan a la aparición de manifestaciones clínicas en AR. Por otro lado, también se han detectado PAD2 y proteínas citrulinadas en el líquido sinovial de pacientes con AR y espondiloartritis (EA); lo que sugiere que la citrulinación es un proceso asociado a la inflamación, pero la generación de anticuerpos patogénicos que reconocen proteínas citrulinadas es un proceso específico de la AR. En resumen podemos resaltar los siguientes datos¹²:

- I. La presencia de autoanticuerpos que reconocen proteínas citrulinadas son marcadores serológicos específicos de AR.
- II. Las isoformas PAD2 y PAD4 son las enzimas que se asocian con la generación de autoantígenos citrulinados en AR.
- III. Los autoantígenos citrulinados que muestran mayor especificidad para AR son: fibrinógeno, vimentina, CII y enolasa- α .

Se han descrito distintas proteínas citrulinadas con alta especificidad para AR, entre las que se encuentran las colágenas tipo I y II (CI y CII), fibrinógeno y vimentina.

Los estudios publicados exponen la existencia de múltiples proteínas que son blanco de los APC, las cuales presentan diferentes sensibilidades y especificidades para el diagnóstico de AR. En los estudios realizados se identifican epítopes de la enolasa- α que comparten homología con residuos que flanquean a la citrulina en secuencias de la CII, fibrina y vimentina; lo cual podría explicar la similitud en la especificidad de los anticuerpos que reconocen estas proteínas y que están presentes en pacientes con AR.¹²

Tras una breve introducción de las enfermedades de nuestro estudio, podemos prever la similitud de ambas en cuanto a características clínicas y patogénicas.¹¹

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

- Analizar si existe una relación directa entre la periodontitis y la artritis reumatoide.

4.2 Objetivos específicos

- Comprobar si el tratamiento de una produce resultados beneficiosos en la otra y viceversa.
- Determinar la conexión patogénica de ambas enfermedades.
- Corroborar posibles factores de riesgo comunes de la periodontitis y de la artritis reumatoide.

5 METODOLOGÍA

Este estudio consiste en una revisión bibliográfica sobre la relación entre la periodontitis y la artritis reumatoide con el fin de obtener información relevante y actual sobre dicho tema.

En primer lugar se llevó a cabo una primera búsqueda en la base de datos *Pubmed* para recopilar información general sobre el tema seleccionado que nos pudiera servir para la realización de la introducción de nuestro estudio. Para dicha búsqueda, la estrategia de búsqueda fue la siguiente: *periodontitis AND rheumatoid arthritis*. Además se obtuvieron datos de libros destacados de ambas materias tanto de periodoncia como de reumatología.

En segundo lugar se realizó una búsqueda más específica en el mes de febrero de 2017 para seleccionar los artículos que cumplieran con el objetivo del estudio (**FIGURA 1**), para ello era importante que los artículos elegidos fueran novedosos y de revistas de impacto.

Se utilizaron para crear la estrategia de búsqueda el operador booleano AND y los siguientes Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS):

- Periodontitis
- Artritis reumatoide

Con la siguiente estrategia de búsqueda: *periodontitis AND rheumatoid arthritis*. Se obtuvieron 474 artículos. Tras seleccionar los criterios de inclusión, obtuvimos 270, que tras leer los abstract de los artículos, seleccionamos 34 que realmente se ceñían al tema que buscábamos y 5 de ellos fue imposible encontrar el artículo completo.

Como criterios de inclusión se establecieron:

- Últimos cinco años.
- Artículos relacionados con el tema a investigar.

Por otro lado como criterio de exclusión, se instauraron:

- Artículos que no estaban relacionados con la temática de nuestro estudio.

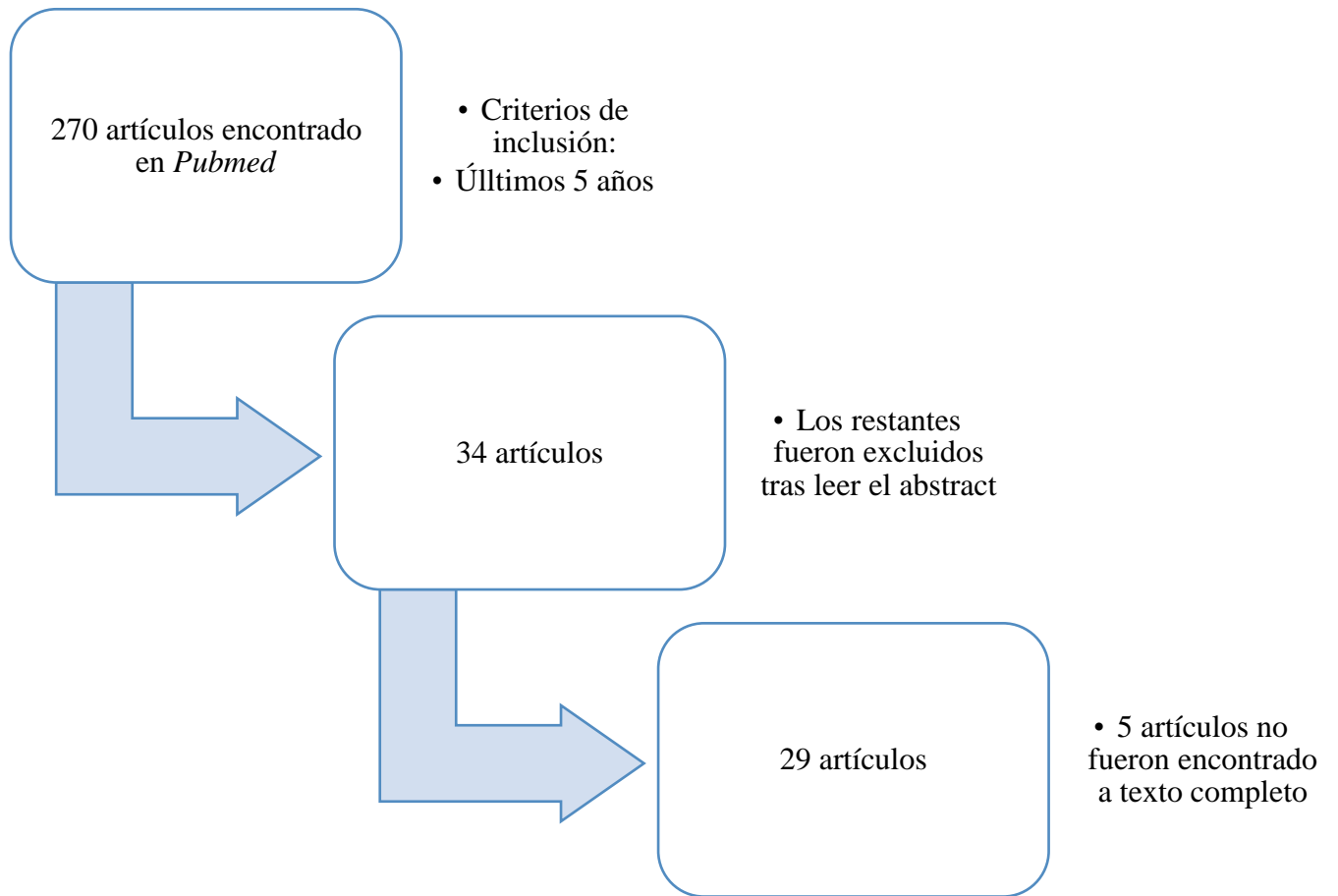


FIGURA 1: Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda.

6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se han obtenidos 29 artículos de los 5 últimos años relacionados con nuestro tema de estudio. Como podemos apreciar en el gráfico, el mayor número de artículos fueron publicados en los años 2014 y 2015 mientras que se produce un descenso en el 2016. Sin embargo, podemos observar que en el 2017 en el mes de febrero ya se habían publicado dos artículos, por lo que podemos prever que se pueden estar ampliando las líneas de investigación sobre dicho tema. Lo comentado anteriormente, sólo lo podemos establecer como una predicción, ya que nuestra búsqueda bibliográfica fue realizada hasta febrero de 2017 (**GRÁFICO 1**).

Tras su análisis hemos obtenidos los siguientes resultados, donde en primer lugar destaremos datos de interés relacionados con ambas enfermedades.

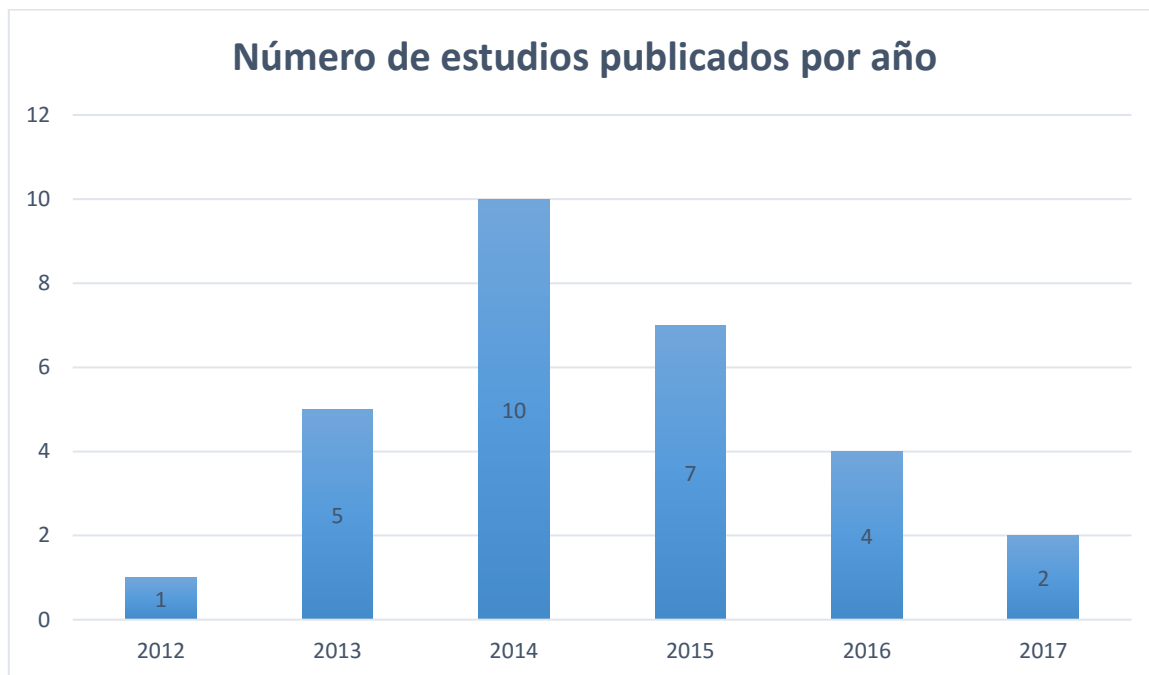


GRÁFICO1: Número de estudios publicados por año

6.1 Datos epidemiológicos de relación:

Según una revisión reciente con metanálisis, el riesgo de periodontitis en la AR frente a los controles es de 1.13¹³.

Un dato a resaltar que muestran los estudios epidemiológicos es que la proporción de personas mayores dentadas está en aumento como consecuencia de la mayor esperanza de

vida, del envejecimiento de la población y de la accesibilidad a los servicios de salud. Por este motivo puede haber un mayor número de personas mayores que presenten tanto artritis reumatoide como periodontitis, ya que la edad parece ser un factor predisponente de ambas enfermedades.¹⁴ 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.¹⁵ Por este motivo, muchos estudios se centran en buscar la relación de la artritis reumatoide y la periodontitis en personas con edad avanzada.

Un largo número de estudios muestran el incremento de la frecuencia de periodontitis en pacientes con artritis comparados con individuos sin artritis.¹⁶

Los pacientes con AR que presentan sinovitis y desglose de la articulación fueron más propensos a presentar periodontitis mientras que los pacientes con periodontitis moderada y/o severa tuvieron una mayor prevalencia de AR que los sin periodontitis¹⁷.

Otro dato epidemiológico de interés que debemos resaltar es que el género femenino presenta una alta prevalencia de artritis reumatoide, esta relación puede deberse a los bajos niveles de hormonas en la menopausia que promueve el riesgo de provocar artritis en mujeres mayores. Por otro lado, hay una fuerte evidencia de que la deficiencia de estrógenos influye en la severidad de la periodontitis.¹⁸ Aunque también debemos de resaltar que según un estudio realizado por Coburn et al.¹⁹ muestra un alto porcentaje de varones lo que no es coherente con la distribución de sexo asociadas a esta enfermedad, pero esto puede estar provocado por la muestra utilizada.

Un estudio realizado por Yash Paul et al.²⁰ muestra que la prevalencia de la artritis aumenta con la edad tanto en pacientes sanos, como en pacientes con periodontitis, por lo que podemos considerar la edad como factor de riesgo de desarrollar dicha enfermedad independientemente de si existe o no periodontitis.

Unriza-Puin et al.²¹ elabora un estudio con el objetivo de identificar a los individuos en riesgo de padecer artritis reumatoide, dónde se identificó una asociación entre la obesidad, la presencia de APS y de periodontitis en los familiares de primer grado de pacientes con artritis

en comparación con el grupo de control (individuos sanos de la población general). Por lo que se confirmaría la carga genética de la artritis y de la periodontitis.

6.2 Aspectos etiopatogénicos comunes

La periodontitis y la artritis reumatoide muestran una patogenia común en relación con la etiología, la progresión de la enfermedad, la genética, la inmunidad, factores de riesgo y la destrucción de los tejidos.¹⁴

Comparten muchas características patológicas. Estas incluyen una serie de factores: el metabolismo del oxígeno, fases inflamatorias activas e inmóviles, la liberación de mediadores que son comunes en ambas patologías como son; interleuquina-1-beta y prostaglandina E2. De forma similar, la colagenasa es una metaloproteína que específicamente degrada el colágeno. Ésta se encuentra elevada tanto en el líquido sinovial de sujetos con artritis como en el líquido gingival crevicular de pacientes con periodontitis.

Los niveles séricos de IL-6, TNF-alfa y CRP además de relacionarse con la actividad de la artritis se piensa que los niveles altos de citoquinas pueden influir en la profundidad de bolsa según Kobayashi et al.²²

Predisposición genética común tanto la artritis como la periodontitis están asociado con el complejo HLA.

Tanto la periodontitis como la artritis reumatoide presentan un perfil de citoquinas muy similar en su patogenia, con altos niveles de citoquinas pro-inflamatorias, incluyendo IL-1b, IL-6 y TNF-a, y bajo niveles de citoquinas anti-inflamatorias tales como IL-10 y (TGF-b).²³ En particular, la interleuquina (IL) -6 y el factor TNF- alfa se han sugerido como las dos citoquinas más potentes asociadas con estas dos enfermedades.^{24,25}

Tras una serie de análisis se han encontrado niveles altos de IL-6 en tejido gingival, fluido crevicular gingival y en el plasma de pacientes con periodontitis, también ha sido demostrado que después del tratamiento periodontal los niveles de IL-6 disminuyeron.

Por otro lado, también fueron encontrados altos niveles de IL-6 en tejido sinovial y líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide comparado con pacientes que no presentaban dicha enfermedad. Por lo que, estos hallazgos demuestran el papel patológico que desempeña IL- tanto en la AR como en la periodontitis.

Para poner en práctica estos hallazgos Kobayashi et al.²⁴ realizó un estudio que consistía en suministrar un inhibidor del receptor de la IL-6 a pacientes con AR y periodontitis. Los resultados obtenidos sugieren que los cambios en los parámetros periodontal y sérico fueron diferentes entre los pacientes con AR y periodontitis durante el tratamiento con y sin inhibidor de IL-6R.

Un estudio similar también fue llevado a cabo para determinar el efecto de un inhibidor del TNF-alfa sobre pacientes con enfermedad periodontal y AR, obteniendo un resultado beneficios de la condición periodontal en los pacientes con AR tras el tratamiento con dicho fármaco.²⁶

Resultados de un estudio sugieren que tres proteínas (C3, factor H del complemento, y Ceruloplasmina) aumentaron específicamente en abundancia en pacientes con AR y periodontitis en comparación con controles sanos. Sin embargo, los pacientes con AR y periodontitis presentaron una menor abundancia de C3, complemento factor H y ceruloplasmina que aquellos con artritis reumatoide solamente, y también mostraron menor abundancia de ceruloplasmina que aquellos con periodontitis solamente.¹⁷

Los linfocitos Th17 y IL-17 se han reconocido como mediadores esenciales de la destrucción del cartílago y del hueso. El número de células Th17 se incrementa en las primeras etapas de la enfermedad periodontal y en la AR activa.²⁷ Pero al mismo tiempo la IL-17 es fundamental en la respuesta innata inmune del huésped ante patógenos como *P.gingivalis*.²⁸

Una investigación realizada por Gonzalez et al.²⁹ muestra por primera vez que la pérdida ósea alveolar entre los pacientes con artritis reumatoide se asoció con mayores concentraciones séricas de APS y por otro lado observaron que la vimentina citrulinada y la histona fueron significativamente mayor en los grupos con mayor pérdida ósea alveolar.

6.2.1 Posible relación de la *P. gingivalis* en la patogenia de la artritis reumatoide

En los estudios seleccionados, muestran la asociación de *P. gingivalis*, bacteria periodontopatógena, en la patogenia de la artritis reumatoide a través de la citrulinación de proteínas. Rosenstein et al. introdujo la hipótesis de que *P. gingivalis* es el único microorganismo capaz de expresar PAD.³⁰ Responsable de la actividad postraducionales, modificaciones de las proteínas similares a las obtenidas de PAD humano.³¹ La enzima PAD producida por *P. gingivalis* no es completamente homóloga a la PAD humana, pero la citrulinación resultante es similar a la equivalente en humanos. En la artritis la regulación al alza del proceso de citrulinación provoca un incremento en la producción de proteínas alteradas, lo cual provoca un aumento de anticuerpo contra esto.¹⁴ Los anticuerpos anti-PCC son marcadores altamente específicos para la artritis, con una sensibilidad de 56.75% y especificidad de 90.56%.

En un estudio realizado por Lee et al.¹⁶ en el que fueron evaluados mediante exámenes de salud oral y reumatológicos 248 pacientes con artritis reumatoides y 85 sanos, pareados por edad y sexo, donde se observaron que los anticuerpos anti-*P.gingivalis* y anti- ENO1 fueron más elevados en pacientes con AR que en los controles. Los anticuerpos anti-*P.Gingivalis* se asoció con la gravedad de la periodontitis en AR pero no con la actividad de la misma.

Mikuls et al.³² realizaron un estudio con 617 con 287 casos con artritis reumatoide y 330 casos control. Es importante destacar que estas correlaciones parecen ser únicas para *P. gingivalis*, ya que no se observaron con las otras serologías bacterianas examinadas.

6.2.2 Influencia del tabaco en ambas enfermedades

El rol del tabaco en la enfermedad periodontal se ha establecido desde hace muchas décadas. Hoy en día, un emergente trabajo epidemiológico y mecanicista revela que fumar es también un factor de riesgo para el desarrollo de la AR, particularmente en relación con los anticuerpos anti-PCC.³³

Por lo tanto, podemos decir que tanto la artritis reumatoide como la periodontitis comparten el hábito tabáquico como factor de riesgo. En la periodontitis, el tabaco provoca un desequilibrio en la respuesta inmune del huésped, lo cual, provoca un aumento de la producción de mediadores de la inflamación. Se piensa en el efecto de la nicotina sobre el perfil de citoquinas pro-inflamatorias y la actividad MMP-3²⁸. En cuanto a la afectación en

la artritis reumatoide, incrementa el riesgo en los individuos genéticamente predispuestos. Además, se ha relacionado la interacción del tabaco con los genes HLA-DRSE y el incremento de anticuerpos anti-PCC en pacientes con AR.^{14,18}

El riesgo de periodontitis en individuo predispuestos aumenta significativamente en fumadores actuales que en pacientes que no han fumado nunca según estudios realizados por Eriksson et al⁹.

6.2.3 Patógenos periodontales relacionados con la artritis reumatoide

Para investigar el papel de los patógenos periodontales en la artritis en remisión, se examinó la asociación de la sinovitis con patógenos periodontales en pacientes con AR. También se investigó su asociación con biomarcadores específicos de la enfermedad.

El ADN bacteriano fue detectado en el suero y en el líquido sinovial de pacientes con AR. Sin embargo, el presente estudio no diferencia en la valoración de los anticuerpos IgG contra Pg entre cualquiera de los grupos. Estas discrepancias muestran que múltiples patógenos periodontales están involucrados en la patología de la AR. Dicho estudio presentaba la limitación de que algunos pacientes con AR ya se encontraban con tratamiento con DMARDs, antibióticos y esteroides.³⁴

Las especies más analizadas de bacterias periodontopáticas son *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Los anticuerpos y el ADN de estos patógenos orales se han aislado de los sueros y fluidos sinoviales de los pacientes con AR. Esta rápida comunicación describe el papel de los patógenos periodontales en la etiopatogenia de la AR³⁵ no significa que los individuos con AR deben tener periodontitis también. Por lo tanto, los resultados anteriores indican que las bacterias periodontopatógenas son responsables de la etiopatogenia de la AR en un huésped genéticamente susceptible.

La bacteriemia de los patógenos se ha relacionado con numerosas complicaciones y con la AR. Sus factores de virulencia inician la respuesta inmune del huésped mediada por neutrófilos, monocitos y linfocitos T y B promueven la actividad osteoclástica, con la consecuente destrucción de las articulaciones y el cartílago.¹⁴

Inducción de colágeno específico Th17 y la supresión de los fenotipos Th2 como características patológicas relevantes de las bacterias periodontales en el contexto de la artritis, con un impacto significativo en la erosión ósea artrítica ²⁷

Un nuevo estudio publicado por *Science Translational Medicine* propone un modelo en el que *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*) induce la activación de citrulinación de enzimas en los neutrófilos y así la producción de autoantígenos.

Aa Induce la hipercitrulinación de neutrófilos mediante la secreción de Leucotoxina A (LtxA), una bacteria formadora de poros que induce afluencia de calcio y la subsiguiente hiperactivación de las enzimas PAD en los neutrófilos.

Además los anticuerpos anti-leucotoxina A con factor reumatoide y APS.

Entre los diferentes Patógenos y comensales orales investigados, sólo *Aa* podría inducir hipercitrullinación de los neutrófilos. Éste descubrimiento podría cambiar nuestro enfoque a la hora de identificar las bacterias capaces de expresar PAD, ya que hasta ahora en los demás estudios solo se hablaba de *P. gingivalis*.³⁶

6.3 Influencia del tratamiento periodontal y de la artritis en la evolución de ambos

En primer lugar, analizaremos el efecto del tratamiento periodontal sobre la evolución de la artritis reumatoide:

El control de la enfermedad periodontal contribuye a la disminución de la infección y de la inflamación periodontal, el tratamiento de dicha enfermedad podría reducir la actividad clínica de la artritis reumatoide por la disminución de los niveles séricos de ciertos productos derivados de la inflamación.^{37,15} Todo ello ha sido corroborado mediante estudios que sugieren que después del tratamiento periodontal los parámetros periodontales mejoran en pacientes con artritis y con periodontitis crónica. Además el tratamiento periodontal provoca la disminución de parámetros relacionados con la actividad de la AR como son el DAS28 y el ESR, sugiriendo una reducción de la inflamación sistémica después de dicho tratamiento.^{38,39}

Por otro lado, se han observado la disminución de los niveles séricos de anticuerpos anti-*P. gingivalis* HBP35 después del tratamiento periodontal. Estos resultados están implicados en la mejoría de la AR.³⁹

Resultados de estudios analizados:

Paul Mosarrat et al.³⁸ realizó un estudio con 40 sujetos con artritis reumatoide y periodontitis fueron evaluados en dos grupos; un grupo control y grupo intervención, al cual, le sometió a una terapia antibiótica por vía sistémica, raspado y alisado radicular, antisépticos locales y enseñanza de higiene oral durante un periodo de 3 meses. Tras su realización apreciaron una diferencia de 0.6 puntos en DAS28 entre los dos grupos.

Khare et al.⁴⁰ concluye tras el estudio de 60 sujetos con periodontitis crónica y artritis reumatoide con un rango de edad entre 18 y 65 años podemos concluir que la terapia no quirúrgica periodontal contribuye a la reducción de la severidad de los síntomas y los signos de la AR.

Payne et al.⁴¹ después del análisis de varios estudios de casos y control concluye que ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento periodontal no quirúrgico reduce la actividad de la artritis y disminuye la inflamación sistémica aunque estos estudios han usado muestras de pequeño tamaño y a corto plazo por lo que sería necesario muestras más amplias y estudios a largo plazo.

Okada et al.³⁹ lleva a cabo un estudio en el cual se aplica tratamiento periodontal a 26 pacientes y 29 pacientes no recibieron tratamiento periodontal. Obteniendo como resultado el descenso de DAS28-CRP.

Román-Torres et al.¹⁵ Concluye que la terapia periodontal en pacientes con Artritis reumatoide y pacientes con periodontitis leve y crónica mostraron mejoría en la eficacia clínica después de haber sido evaluados con parámetros clínicos periodontales y pruebas de laboratorio.

Silvestre et al.³⁷ al realizar una revisión bibliográfica obtiene que tras el tratamiento no quirúrgico se obtuvieron efectos beneficiosos sobre los parámetros clínicos y de laboratorio (DAS28 y ESR) de la artritis reumatoide.

Todos los estudios analizados en esta revisión presentan muestras de estudio pequeñas y a corto plazo. Por lo que para que pudiéramos verificar la hipótesis de que el tratamiento periodontal reduce la actividad de la AR necesitaríamos estudios con muestra de mayor tamaño y a largo plazo.

En segundo lugar, analizamos el efecto del tratamiento de la artritis sobre la periodontitis:

Para el tratamiento de la artritis se usan, AINES (antiinflamatorios no esteroideos), corticoides y antirreumáticos modificadores de la enfermedad. La terapia con estos fármacos reduce la actividad de la AR, retardan la erosión de la articulación y mejoran la calidad de vida de los pacientes.

Según los últimos estudios varias terapias dirigidas hacia el tratamiento de la AR podrían tener beneficios periodontales entre los que destacan los siguientes:

- Los AINES suministrados durante 3 años pueden reducir la pérdida de hueso alveolar.
- Los corticoides reducen la respuesta inflamatoria de ambas.

Por otro lado, según la bibliografía los antirreumáticos modificadores de la enfermedad no resultan beneficioso para reducir la inflamación gingival.^{14,30}

7 CONCLUSIONES

- 1) Se demuestra que tanto la periodontitis como la artritis reumatoide son enfermedades inflamatorias, que muestran: destrucción ósea, daño en el tejido blando y la activación de la respuesta inmune.
- 2) La existencia de una conexión biológica entre ambas patologías mediante los patógenos periodontales por su implicación en la citrulinación de proteínas, al expresar PAD, encargada del paso de arginina a citrulina. Dicha citrulinación es fundamental en el desarrollo de la artritis reumatoide ya que la presencia de anticuerpos anti-PCC se considera un marcador específico de la enfermedad.
- 3) El tratamiento periodontal (medidas de higiene oral, raspados y alisado radicular) produce la disminución de parámetros que miden la actividad de la artritis como son el DAS28 y el ESR. Además conlleva a la reducción de la infección, de la inflamación y la mejoría de los signos de la enfermedad periodontal.
- 4) Ambas presentan el tabaco como factor de riesgo común.

8 REFERENCIAS

1. Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the prevention of periodontal disease: the WHO approach. *J Periodontol.* 2005 Dec;76(12):2187–93.
2. Ríos Santos JV, Machuca Portillo MC, Bullón Fernández P. Exploración clínica y radiográfica. In: José Javier Echevarría García y Juan Blanco Carrión ; coordinadores, Adrián Guerrero Segura y Mariano Herrero Climent ; coordinadores de sección PB, editor. *Manual SEPA de periodoncia y terapéutica de implantes : fundamentos y guía práctica.* Buenos Aires ; Madrid [etc.] : Médica Panamericana,; 2005. p. 3–8.
3. Labriola A, Needleman I, Moles DR. Systematic review of the effect of smoking on nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000.* 2005 Feb;37(1):124–37.
4. Hansen SK, Rainey PB, Haagensen JAJ, Molin S. Evolution of species interactions in a biofilm community. *Nature.* 2007 Feb 1;445(7127):533–6.
5. Bokhari SH, Suhail A, Malik A, Imran M. Periodontal disease status and associated risk factors in patients attending a Dental Teaching Hospital in Rawalpindi, Pakistan. *J Indian Soc Periodontol.* 2015;19(6):678.
6. F. Kinane D, Berglundh T, Lindhe J. Patogenia de la periodontitis. In: *Periodoncia clínica e implantología odontológica.* Buenos Aires ; Madrid : Médica Panamericana; 2009. p. 285–306.
7. Duró Pujol JC. *Reumatología clinica.* Barcelona : Elsevier; 2010. 117 p.
8. Harris ED. *Kelley tratado de reumatología.* Madrid : Elsevier; 2005. 1006-1052 p.
9. Eriksson K, Nise L, Kats A, Luttrupp E, Catrina AI, Askling J, et al. Prevalence of Periodontitis in Patients with Established Rheumatoid Arthritis: A Swedish Population Based Case-Control Study. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155956.
10. Laffon R, Ortiz García. Etiopatogenia y epidemiología de la artritis reumatoide. In: *Manual de enfermedades reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología.* Madrid : Editorial Médica Panamericana; 2000. p. 256–63.
11. V R-G, Em O-R, Blanco-Carrión A. Relación entre enfermedad periodontal y artritis

- reumatoide Relationship between periodontal disease and rheumatoid arthritis. *Av en Periodoncia e Implantol Oral*. 2016;28(1):23–7.
12. Olivares Martínez E, Hernández Ramírez DF, Núñez-Álvarez CA, Cabiedes J. Proteínas citrulinadas en artritis reumatoide. *Reumatol Clínica*. 2011 Jan;7(1):68–71.
 13. Äyräväinen L, Leirisalo-Repo M, Kuuliala A, Ahola K, Koivuniemi R, Meurman JH, et al. Periodontitis in early and chronic rheumatoid arthritis: a prospective follow-up study in Finnish population. *BMJ Open*. 2017 Jan 31;7(1):e011916.
 14. Agnihotri R, Gaur S. Rheumatoid arthritis in the elderly and its relationship with periodontitis: A review. *Geriatr Gerontol Int*. 2014 Jan;14(1):8–22.
 15. Roman-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 May 15;9(1):150–3.
 16. Lee JY, Choi IA, Kim J-H, Kim K-H, Lee EY, Lee EB, et al. Association between anti-*Porphyromonas gingivalis* or anti- α -enolase antibody and severity of periodontitis or rheumatoid arthritis (RA) disease activity in RA. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Dec 12;16(1):190.
 17. Yokoyama T, Kobayashi T, Ito S, Yamagata A, Ishida K, Okada M, et al. Comparative Analysis of Serum Proteins in Relation to Rheumatoid Arthritis and Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2014 Jan;85(1):103–12.
 18. Araújo VMA, Melo IM, Lima V. Relationship between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Review of the Literature. *Mediators Inflamm*. 2015;5:1–15.
 19. Coburn BW, Sayles HR, Payne JB, Redman RS, Markt JC, Beatty MW, et al. Performance of Self-Reported Measures for Periodontitis in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *J Periodontol*. 2015 Jan;86(1):16–26.
 20. Paul Dev Y, Khuller N, Basavaraj P, G S. Rheumatoid Arthritis among Periodontitis Patients in Baddi Industrial Estate of Himachal Pradesh, India: A Cross Sectional Study. *J Clin DIAGNOSTIC Res*. 2013 Oct;7(10):2334–7.

21. Unriza-Puin S, Bautista-Molano W, Lafaurie GI, Valle-Oñate R, Chalem P, Chila-Moreno L, et al. Are obesity, ACPAs and periodontitis conditions that influence the risk of developing rheumatoid arthritis in first-degree relatives? *Clin Rheumatol*. 2016;36(4):700–806.
22. Fuggle NR, Smith TO, Kaul A, Sofat N. Hand to mouth: A systematic review and meta-analysis of the association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Front Immunol*. 2016;7(MAR):80.
23. Joseph R, Rajappan S, Nath SG, Paul BJ. Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: A hospital-based case-control study. *Rheumatol Int*. 2013;33(1):103–9.
24. Kobayashi T, Okada M, Ito S, Kobayashi D, Ishida K, Kojima A, et al. Assessment of Interleukin-6 Receptor Inhibition Therapy on Periodontal Condition in Patients With Rheumatoid Arthritis and Chronic Periodontitis. *J Periodontol*. 2014 Jan;85(1):57–67.
25. Kobayashi T, Yokoyama T, Ito S, Kobayashi D, Yamagata A, Okada M, et al. Periodontal and Serum Protein Profiles in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitor Adalimumab. *J Periodontol*. 2014 Nov;85(11):1480–8.
26. Kobayashi T, Yokoyama T, Ito S, Kobayashi D, Yamagata A, Okada M, et al. Periodontal and Serum Protein Profiles in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitor Adalimumab. *J Periodontol*. 2014;85:1480–8.
27. de Aquino SG, Abdollahi-Roodsaz S, Koenders MI, van de Loo FA, Pruijn GJ, Marijnissen RJ, et al. Periodontal pathogens directly promote autoimmune experimental arthritis by inducing a TLR2- and IL-1-driven Th17 response. *J Immunol*. 2014;192(9):4103–11.
28. Venkataraman A, Almas K. Rheumatoid Arthritis and Periodontal Disease. An Update. *N Y State Dent J*. 2015;81(5):30–6.
29. Gonzalez SM, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Erickson AR, Johnson PG, et al. Alveolar Bone Loss Is Associated With Circulating Anti-Citrullinated Protein Antibody

- (ACPA) in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Periodontol.* 2015 Feb;86(2):222–31.
30. Persson GR. Rheumatoid arthritis and periodontitis - inflammatory and infectious connections. Review of the literature. Vol. 4, *Journal of Oral Microbiology.* 2012. p. 11829.
 31. Salemi S, Biondo MI, Fiorentino C, Argento G, Paolantonio M, Di Murro C, et al. Could Early Rheumatoid Arthritis Resolve After Periodontitis Treatment Only? *Medicine (Baltimore).* 2014 Dec;93(27):e195.
 32. Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, et al. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 May;66(5):1090–100.
 33. Scher JU, Bretz WA, Abramson SB. Periodontal disease and subgingival microbiota as contributors for rheumatoid arthritis pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 2014 Jul;26(4):424–9.
 34. Kimura Y, Yoshida S, Takeuchi T, Kimura M, Yoshikawa A, Hiramatsu Y, et al. Periodontal pathogens participate in synovitis in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: a retrospective case–control study. *Rheumatology.* 2015 Aug 5;54(12):kev274.
 35. Ogrendik M. Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease caused by periodontal pathogens. *Int J Gen Med.* 2013 May;6:383.
 36. McHugh J. Rheumatoid arthritis: New model linking periodontitis and RA. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Feb 5;13(2):66.
 37. Silvestre F-J, Silvestre-Rangil J, Bagán L, Bagán J-V. Effect of nonsurgical periodontal treatment in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016 May 1;21(3):e349-54.
 38. Monsarrat P, Vergnes J-N, 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 Aug

14;14(1):253.

39. 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 Dec;84(12):e74–84.
40. 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 Jun 1;17(6):484–8.
41. Payne JB, Golub LM, Thiele GM, Mikuls TR. The Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: A Periodontist's Perspective. *Curr oral Heal reports*. 2014;2(1):20–9.