



Universidad  
de La Laguna

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina Interna, Psiquiatría y  
Dermatología**

**RELACIÓN DE LA PERIODONTITIS CON  
LA EXPRESIÓN CLÍNICA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN  
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

**TESIS DOCTORAL**

MARÍA BEATRIZ RODRÍGUEZ LOZANO

2015

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina Interna, Psiquiatría y  
Dermatología**

**RELACIÓN DE LA PERIODONTITIS CON  
LA EXPRESIÓN CLÍNICA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO  
EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

Memoria para aspirar al grado de doctor por la  
Universidad de La Laguna presentada por

**María Beatriz Rodríguez Lozano**

**Director:**

Dr. José Federico Díaz González

**Tutora:**

Dra. M<sup>a</sup> Ángeles Gantes Mora

La Laguna, a 4 de diciembre de 2015



Universidad  
de La Laguna

D. Federico Díaz González, Profesor Titular del Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría de la Universidad de la Laguna. Médico Adjunto del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Canarias.

Dña. M<sup>ª</sup> Ángeles Gantes Mora, Profesora Asociada del Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría de la Universidad de la Laguna. Médico Adjunto del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Canarias.

#### **CERTIFICAN**

Que Dña. Beatriz Rodríguez Lozano ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado "Relación de la Periodontitis con la expresión clínica y respuesta al tratamiento en pacientes con Artritis Reumatoide", que presenta para optar al grado de Doctor por la Universidad de La Laguna.

Para que conste y surta los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en La Laguna, a 25 de noviembre de 2015.

M<sup>ª</sup> Ángeles Gantes Mora  
Profesora Asociada de Reumatología

Federico Díaz González  
Profesor Titular de Reumatología

Departamento de Medicina Interna

*Dedico esta tesis*

*A mis padres que ya no han podido estar conmigo*

*A mis hijos Jorge Luis, Beatriz y Alejandro por su  
inmenso cariño y comprensión*

*A Antonio, mi marido, por su apoyo en cada paso  
de mi vida*

*“Las cosas no son difíciles de hacer, lo que es difícil es ponernos en situación de hacerla”.*  
Constantin Brancusi (1876-1957)

Cuando llega el momento de ver los logros conseguidos tras una etapa de trabajo y lucha te das cuenta de que es esencial, por una parte, estar en el momento de poder hacerlos, y, por otra, aún más importante, rodearte de las personas que te ayudan a conseguirlo, máxime cuando es un equipo multidisciplinar. Quisiera agradecer a todos los que me han ayudado a conseguir esta pequeña meta.

En primer lugar, a todo el equipo dental que ha realizado este estudio por su gran capacidad de trabajo y eficacia, sin su encomiable ayuda no podría haber realizado este proyecto. De modo especial quiero dar las gracias a Jerián González Febles, periodoncista, por su continua disposición, implicación y apoyo en el proyecto; también al resto del equipo, Shashi Dadlani, periodoncista, por su inestimable ayuda en el trabajo de campo y en la iconografía; Martina Hernández González, higienista dental, por su gran colaboración, implicación y capacidad de trabajo; a Jorge Luis Garnier Rodríguez y a Antonio Garnier Rodríguez, odontólogos, por su intensa colaboración, disposición y profesionalidad.

A todos mis compañeros del Servicio de Reumatología por la gran colaboración a la hora del reclutamiento de los pacientes, y de resolver problemillas técnicas.

A Ana Isabel Rodríguez y Martha García, del equipo de Enfermería del Hospital de Día por su disposición y colaboración.

A M<sup>ª</sup> Ángeles Gómez y su equipo del Servicio de Medicina Nuclear por su colaboración en realizar los estudios de densitometría ósea.

A Fernando Alonso y Carlos Sánchez, de la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología, por el gran esfuerzo realizado para tener a punto el procesamiento estadístico y metodológico.

A Elsa Oramas y Alfonso Pérez, por su inestimable ayuda a la hora de dar formato y estilo a la tesis.

A todos los pacientes que colaboraron por su entrañable participación.

Y, por último, quiero agradecer a mi tutora de tesis doctoral, la Dra. M<sup>ª</sup> Ángeles Gantes Mora, el apoyo que siempre me ha dado y, en especial, al Dr. José Federico Díaz González, mi director de tesis, por su ayuda, orientación, esfuerzo realizado y alentarme hasta el último momento.

La Artritis Reumatoide (AR) y la Periodontitis Crónica son dos enfermedades inflamatorias crónicas que se caracterizan por un proceso destructivo tisular local, mecanismos patogénicos similares, un mismo perfil de citocinas proinflamatorias, sobre todo TNF- $\alpha$  e IL-6, junto a una susceptibilidad genética compartida.

Los resultados de estudios clínicos sugieren que la Periodontitis tiene una mayor prevalencia en los pacientes con AR. Sin embargo, el grado de su asociación, así como la relación temporal entre ambas enfermedades, no ha sido aun bien establecido. Existe una evidencia creciente de que la Periodontitis podría ser uno de los mecanismos que inicie y mantenga la respuesta autoinmune inflamatoria que ocurre en la AR. Tampoco está bien establecida la relación entre la severidad de la Periodontitis y las manifestaciones clínicas de la enfermedad reumatoide, ni con la respuesta al tratamiento, describiéndose resultados contradictorios.

En el presente estudio analizamos si la presencia de Periodontitis afecta la expresión clínica y actividad de la AR, tanto precoz (<2 años de evolución) como establecida (>2 años de evolución) y su posible influencia en la respuesta al tratamiento de los pacientes con alto grado de actividad clínica. Para ello estudiamos un grupo de pacientes con AR, y otro grupo control con patología articular no inflamatoria. Se realizó una valoración de la actividad de la enfermedad reumatoide y una exploración oral y periodontal para identificar la presencia y el nivel de severidad de la Periodontitis.

Nuestros resultados han demostrado una fuerte asociación independiente entre la AR y la Periodontitis, estableciendo una asociación adicional entre el nivel de actividad de AR y la severidad de la periodontitis. Por otra parte, hay una mayor prevalencia de pacientes con periodontitis más severas en pacientes con AR y ACPA positivo, que parece no estar influenciada por el hábito tabáquico. Al valorar el posible efecto del tratamiento de la AR sobre el estado periodontal, parece ser independiente de la terapia utilizada, siempre que se logre un adecuado control de la AR. Aunque por el tipo de diseño del estudio no podemos establecer una relación de causalidad, los resultados sugieren una relación bidireccional entre Periodontitis y Artritis Reumatoide, de modo que una actividad clínica mantenida se asocia a un peor estado de salud periodontal y viceversa.



---

INDICE .....	7
<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>18</b>
1. Prevalencia y factores de riesgo .....	19
2. Patogénesis de la Artritis Reumatoide .....	25
2.1. Estado Pre-Cínico o Pre-AR .....	25
2.2 Sinovitis Reumatoide.....	32
PERIODONTITIS CRÓNICA .....	35
1 Prevalencia y factores de riesgo.....	35
2 Patogénesis de la Periodontitis Crónica.....	37
RELACIÓN ARTRITIS REUMATOIDE Y PERIODONTITIS CRÓNICA..	40
1 Periodontitis como factor causal de la Artritis Reumatoide.....	35
2 Artritis Reumatoide como factor causal de Periodontitis.....	37
3 Factores no causales .....	49
<b>JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS .....</b>	<b>50</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>52</b>
1. Objetivos Primarios.....	53
2. Objetivos Secundarios.....	53
<b>DISEÑO EXPERIMENTAL .....</b>	<b>54</b>
1. Población objetivo.....	55
2. Tipo de diseño .....	58
3. Variables del Estudio .....	59
3.1. Variables antropométricas y sociodemográficas.....	59
3.2 Variables Principales.....	60
3.2.1 Artritis Reumatoide.....	60

3.2.1.1 Variables de actividad y severidad de la Artritis Reumatoide	60
3.2.2 Periodontitis.....	61
3.2.2.1 Variables Clínicas periodontales .....	61
3.2.2.2 Definición caso Periodontitis .....	62
3.3 Variables Secundarias.....	62
3.3.1 Comorbilidades asociadas .....	62
3.3.2 Tratamiento concomitante .....	63
3.3.3 Variables de respuesta al tratamiento con fármacos modificadores de actividad de la enfermedad (FAME) .....	63
<b>PACIENTES Y MÉTODOS</b> .....	65
1. Valoración de actividad en la Artritis Reumatoide .....	67
2. Exploración bucodental .....	69
3. Análisis Estadístico .....	70
<b>RESULTADOS</b> .....	72
1. Características generales, antropométricas, socio- demográficas y médicas de casos (AR) y controles (no-AR) .....	73
2. Características de la población con Artritis Reumatoide incluida en el estudio .....	77
3. Actividad de la Artritis Reumatoide y Periodontitis .....	83
4. Parámetros periodontales en la población con Artritis Reumatoide .....	86
5. Manifestaciones extraarticulares y Periodontitis .....	93
6. Osteoporosis y Periodontitis .....	98
7. Discapacidad funcional y Periodontitis.....	99
8. Niveles de ACPA y Periodontitis.....	99
9. Niveles de Factor Reumatoide y Periodontitis .....	102
10. Evolución de la Artritis Reumatoide y Periodontitis .....	103
11. Tratamiento de la Artritis Reumatoide y efecto en la Periodontitis.....	108

11.1 Tipos de tratamientos y actividad de la Artritis Reumatoide en relación con la periodontitis .....	108
11.2 Perfil terapéutico de la Artritis Reumatoide y frecuencia de número y porcentaje de bolsas periodontales superiores a 5 mm .....	112
<b>DISCUSIÓN</b> .....	115
<b>CONCLUSIONES</b> .....	125
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	127
<b>ANEXOS</b> .....	151
1. Índice de Tablas.....	152
2. Anexo I. Tablas .....	154
3. Anexo II.....	163
3.1 Hoja Información y Consentimiento Informado Participación en Estudio .....	163
3.2 Consentimiento Informado para la Obtención de Imágenes .....	170
4. Anexo III. Definición de Índices.....	172
4.1 Criterios de la Clasificación EULAR / ACR 2010 .....	172
4.2 Índices de Actividad de Artritis Reumatoide .....	173
4.3 Definición de Respuesta EULAR (DAS 28) .....	175
5. Anexo IV. Cuaderno de Recogida de Datos (CRD).....	176
5.1 Odontograma .....	176
5.2 Periodontograma .....	178
5.3 Cuaderno de recogida de datos de Artritis Reumatoide(CRD) .....	179
6 Anexo V .....	184
6.1 Escala Graffar .....	184
6.2 Cuestionario Health Assesment Questionnaire (HAQ) .....	187



**ABREVIATURAS**

ACCP	Anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos
ACPA	Anticuerpos antipéptido citrulinado
ACR	American College of Rheumatology
ADN	Ácido desoxirribonucleico
API	Factor de transcripción
APCs	Células presentadoras de antígeno
AR	Artritis Reumatoide
C3/C5aR	Receptores macrófágicos de factores de complemento
CEP-1	Péptido citrulinado de enolasa-a 1
citC1	Péptido C1 del colágeno tipo II de triple hélice
CTLA4	Antígeno 4 del linfocito T citotóxico
DAS 28 (PCR)	Indice de actividad de la enfermedad con 28 articulaciones y VSG

DAS 28 (VSG)	Índice de actividad de la enfermedad con 28 articulaciones y PCR
EGAM	Valoración global actividad de la enfermedad en la última semana por el paciente
EGAP	Valoración global actividad de la enfermedad en la última semana por el médico
FAMEb	Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos
FAMEs	Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos
FCG	Fluido crevicular gingival
FcyR	Receptores macrofágicos de inmunoglobulinas
FR	Factor reumatoide
GME	Enzimas modificadoras de guanidino
HAQ	Cuestionario de discapacidad <i>Health Assessment Questionnaire</i>
HLA	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
HMGB1	Proteína del Grupo de Alta Movilidad Box1
HSPs	<i>Heat shock proteins</i>

HTA	Hipertensión arterial
HTLV-1	Virus linfotrópico de células T humanas de tipo 1
HTLV-5	Virus linfotrópico de células T humanas de tipo 5
IAM	Cardiopatía isquémica tipo infarto
ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular-1
IFN	Interferón
IG	Índice gingival
IGM	Índice gingival modificado
IHO	Instrucciones de higiene oral
IL-1 $\beta$	Interleucina- 1 Beta
IMC	Índice de masa corporal
IP	Índice de placa
IPA	Índice paquete tabaco-año

ISBC	Índice de sangrado a boca completa
kD	kiloDalton
LAC	Límite amelocementario
LFN	Leflunomida
LPMN	Leucocitos polimorfonucleares
MMP	Metaloproteinasas de matriz
MTX	Metotrexato
NF-κB	Factor de transcripción nuclear κB
NIC	Nivel de inserción clínico
NT1	Nivel 1 de periodontitis de Tonetti (2005)
NT2	Nivel 2 de peridontitis de Tonetti (2005)
OR	Odd Ratio
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAD	Enzima deiminasa peptidil-arginina humana

PCR	Proteína C reactiva
PPAD	Enzima deiminasa peptidil-arginina de la <i>P. gingivalis</i>
PS	Profundidad de sondaje
<i>PTPN22</i>	Polimorfismo N22 de la tirosin fosfatasa
RANK	Receptor del activador del factor nuclear -kappa B
RANKL	Ligando RANK
RAR	Raspado y alisado radicular
REC	Recesión
REP-1	Péptido no citrulinado de la enolasa-a 1
RGPs	Gingipaínas específicas de arginina
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SS	Sangrado al sondaje
STAT	Factor de transcripción ( <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i> )

TLRs            Receptores toll-like

VCAM-1        Molécula de adhesión vascular-1

VEB            Virus de Epstein-Barr

VSG            Velocidad de sedimentación globular

## ***INTRODUCCIÓN***

---

---

**ARTRITIS REUMATOIDE**

---

*1. Prevalencia y factores de riesgo*

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de la membrana sinovial de múltiples articulaciones y vainas tendinosa con un patrón simétrico, y cuyo mecanismo patogénico se caracteriza por una activación anómala de procesos implicados normalmente en las respuestas inmune e inflamatoria. Se considera, por tanto, de naturaleza inmunomediada o autoinmune. La AR cursa con inflamación y proliferación de la membrana sinovial, y conduce a la destrucción del cartílago articular y a la resorción del hueso yuxtaarticular con el consiguiente daño estructural, limitación funcional y alteración de la calidad de vida de los pacientes. Si bien la membrana sinovial es el foco principal de la lesión, en la AR se producen cambios sistémicos que afectan a diferentes órganos con manifestaciones inflamatorias específicas e inespecíficas extraarticulares hasta en el 40 % de los pacientes (1)

La incidencia anual de AR varía según los diferentes registros, estimada en 36/100.000 mujeres en un registro inglés (2) y en 8,3 casos por cada 100.000 adultos mayores de 16 años, en España (3); su prevalencia en nuestro medio, se acerca al 0.5% (4) y es más frecuente en mujeres, en una proporción 3:1.

Se puede presentar a cualquier edad, aunque su inicio es más frecuente entre los 40-60 años. Su incidencia aumenta en familiares (2-3 veces), y en gemelos monocigóticos se observa una concordancia del 12 - 15% (5), lo que refleja un modelo de herencia poligénico con un componente ambiental importante.

Se ha descrito una importante asociación genética de la AR con alelos del *HLA-DRB1* con el epítipo compartido [OR 2,8 (2,73-3,03); IC 95%] (6) , es decir, con la secuencia leucina-glutamina-arginina-alanina-alanina en los residuos 67, 70, 71, 72 y 74, que se relaciona funcionalmente con la unión y presentación antigénica al receptor del linfocito T. Destacan los alelos DR4, DR14 y algunas cadenas beta DR1. Las mayores asociaciones son con los haplotipos DR-β \*0401, DR-β \*0404, DR-β \*0101, y DR-β \*1402 observados sobre

todo en caucásicos, judíos, indios Yakima y coreanos, pero no en la raza afroamericana.

Recientemente se han identificado nuevos marcadores genéticos de riesgo para la AR entre los que destaca el polimorfismo N22 de la tirosin fosfatasa PTPN22, implicada en la regulación del sistema inmuna innato y adaptativo, que favorece la citrulinación de proteínas e, incluso, influencia la progresión de la enfermedad (7, 8). Otros factores genéticos implicados en la susceptibilidad a la AR son el alelo del receptor Fc-gamma, un polimorfismo del receptor beta-2 adrenérgico, y un alelo poco inducible del citocromo P450, subtipo 1A2 , entre otros (9).

Entre los posibles factores de riesgo genético para la AR existe un significativo solapamiento con genes identificados como factores de riesgo para otras enfermedades autoinmunes, como el LES, la enfermedad inflamatoria intestinal, la esclerosis múltiple o la espondilitis anquilosante (10)]. Se estima que los factores genéticos explicarían del 53 - 65% del riesgo para desarrollar AR (11), mientras que otros estudios han mostrado que la exposición a factores ambientales, como tabaco, sobrepeso y estado premenopáusico, supone el 41% de riesgo frente al 21% de riesgo atribuible a historia familiar de enfermedad autoinmune tipo AR/LES (12).

De todos los factores ambientales, el mejor conocido es el tabaco que, al interactuar con los factores genéticos, aumenta la susceptibilidad a padecer la enfermedad. En la AR se han identificado autoanticuerpos como el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos antipéptidos citrulinados (ACPA) que se utilizan para el diagnóstico (13), y como predictores de severidad de la enfermedad (14, 15).

El desarrollo de AR - ACPA positivos se ha asociado a agentes irritativos proinflamatorios pulmonares como el tabaco o la exposición a polvo de sílice (16,17). Además, el tabaco favorece un curso más agresivo de la enfermedad, con presencia de factor reumatoide positivo, nódulos reumatoides y mayor daño estructural radiológico, sobre todo si el IPA es igual o superior a 25(18). Un análisis multivarianza de un estudio retrospectivo de 370.000 mujeres realizado

por Karlson y cols. publicado en *Arthritis and Rheumatism* 1999, ha relacionado el tabaco fundamentalmente con el tiempo de exposición y no con el número de cigarrillos fumados diariamente. En fumadores existe un riesgo 1,5 – 2 veces mayor de padecer AR, sobre todo en individuos con el epítipo compartido. Las cifras oscilan desde 1,5 -2 (20) hasta una odd ratio (OR) de 17.8 (95% CI 11-29) para desarrollar AR con positividad de ACPA en individuos fumadores que eran homocigotos para el epítipo compartido, como ha mostrado recientemente un estudio caso - control danés (21). Este riesgo incrementado puede estar mediado por la citrulinación de proteínas en los tejidos inflamados ya que se observa sólo en pacientes con ACPAs positivos y no, en los que carecen de estos anticuerpos (22). Sin embargo, en la raza afro-americana esta asociación entre exposición al tabaco, positividad de ACPA y ser portador del epítipo compartido no se encontró en un estudio que incluyó a 300 pacientes con AR (23).

En pacientes japoneses se ha identificado un haplotipo en el gen PADI 4, que codifica la peptidil arginasa deiminasa (PAD), una enzima que interviene en la citrulinación de proteínas estructurales, que produce mayores niveles de la enzima y una mayor susceptibilidad para la AR (24). Esta asociación se confirmó en otro estudio coreano (25), pero no en población caucásica europea (26, 27). Estos resultados sugieren que, además del epítipo compartido, puede haber otros factores genéticos que predisponen al desarrollo de una enfermedad más severa en los fumadores.

Si bien todos estos factores hormonales, genéticos y ambientales podrían explicar la susceptibilidad a la enfermedad, no son ellos los factores etiológicos que desencadenan la AR. Se ha sugerido una potencial causa infecciosa promotora de la enfermedad; no obstante, no se ha identificado ningún agente bacteriano específico como potencial agente causal, a pesar de haberse identificado una tasa superior de infecciones clínicas en pacientes con AR de reciente inicio frente a las tardías (28,29). Billington y Crabbe sugerían ya en el año 1924 que la AR podría estar desencadenada por infecciones subclínicas, que, por orden de frecuencia, estarían localizadas en área dental, faringe/fosas nasales, vesícula biliar, y génitourinaria (30).

La implicación de las infecciones en la patogenia de la AR se centraría en producir una activación persistente de la respuesta inmune innata que terminaría por iniciar la sintomatología articular (31).

Se han implicado a bacterias como *Proteus mirabilis* (32), especies de *Mycoplasma* (33, 34), y las *Porphyromonas gingivalis* (35), sin encontrar pruebas sólidas microbiológicas que los identifiquen como agentes causales en la AR. También se ha implicado a la microflora intestinal (36) por su marcada influencia en el desarrollo de la respuesta inmune innata y adaptativa del huésped, en concreto al sobrecrecimiento de la *Prevotella copri* y a la reducción de otras bacterias de la microflora intestinal como especies de *Bacteroides*, hallazgos encontrados en pacientes *naive* con AR de reciente inicio en relación a controles sanos o pacientes con AR establecida y tratada. No obstante, se desconoce su significado clínico

Se han sugerido varios mecanismos celulares a través de los cuales los agentes infecciosos podrían activar el proceso inflamatorio: los receptores toll-like (TLRs) y el complejo inflamasoma. Respecto a los TLRs, estos receptores reconocen estructuras bacterianas y cuando son activados por citocinas o quimiocinas, pueden estimular a las células presentadoras de antígeno (APCs), potenciando la respuesta inmune adaptativa. Existen receptores TLRs tipos 3 y 4 en la membrana sinovial reumatoide (37) que pueden ser activados por peptidoglicanos bacterianos (38). Por otra parte, el complejo inflamasoma interviene en el reconocimiento de patógenos infecciosos. Uno de sus componentes es la criopirina, con abundante expresión en el tejido sinovial reumatoide (39).

Se han relacionado también a los virus en la etiología de la AR, sobre todo al virus de Epstein-Barr (VEB) y otros herpes virus, al parvovirus B19 y a los retrovirus. Se basa en que el VEB es un activador policlonal de linfocitos B, incluyendo a los que expresan FR; en hallazgos controvertidos de cadenas RNA de VEB en células B de tejido sinovial reumatoide, sobre todo en pacientes con el alelo HLA-DR4 (40, 41). Por otra parte, han sido negativos los intentos de detectar ADN proviral de HTLV-5 en tejido sinovial de pacientes con AR (42), a pesar de que los retrovirus pueden promover y perpetuar la

inflamación de la membrana sinovial, mediante la activación de monocitos sinoviales y células del *lining* sinovial. El hallazgo de una mayor seroprevalencia de HTLV-I en mujeres japonesas con AR sugiere, no causalidad, sino otro posible factor predisponente de AR (43).

Se han implicado también a superantígenos como posibles factores inductores de AR, entre los que destacan los *heat shock proteins* (HSPs) y, en concreto, la HSP de 65 kD, a través de dos hallazgos indirectos, bien a través de la activación de linfocitos de pacientes con AR (44) o bien por la producción de anticuerpos anti HSP humanos por linfocitos B de la membrana sinovial reumatoide transformada por el VEB (45). El mecanismo sería a través de procesos de mimetismo molecular: las HSP comparten determinados antígenos con otras proteínas del huésped que podría inducir una respuesta autoinmune a través de la generación de anticuerpos con reactividad cruzada. En este sentido se ha identificado el epítipo compartido (QKRAA) en el gen DRB1\*0401 y el *Escherichia Coli* dnaJ y con el EBV gp110 (46).

Otros factores de exposición ocupacional se relacionan también con el riesgo de desarrollar AR, entre los que destacan la exposición a polvo de sílice (riesgo relativo de 3.43 , 95% CI 2.25-5.22) (47) o bien los hallazgos recientemente descritos (48) sobre un incremento del riesgo de desarrollar enfermedad sistémica autoinmune, incluida la AR, entre el personal de emergencia expuesto tras el ataque terrorista del World Trade Center de Nueva York en 2001, con un incremento del riesgo del 13% por cada mes de exposición al polvo en las ruinas de dicho centro, en relación a controles (OR 1.13, 95% CI 1.02-1.26). Otros factores de exposición ambientales son el asbesto, trabajadores de la madera y de la electricidad (49).

El sobrepeso y la obesidad también se ha asociado con susceptibilidad a desarrollar AR, sobre todo , en mujeres que inician la AR a una edad por debajo de los 55 años (HR 1.45, 95% CI 1.03-2.03, y 1.65, 95% CI 1.34-2.05, respectivamente) (50) . En concreto, se ha asociado este mayor riesgo a desarrollar AR en pacientes ACPA negativos (OR 3.5, 95% CI 1.7-6.9) (51). La ingesta moderada de alcohol parece, en cambio, reducir el riesgo de

desarrollar AR (RR 0.86, 95% CI 0.78-0.94) (52), así como la duración de la lactancia y el nivel socioeconómico (20).

## 2. Patogénesis de la Artritis Reumatoide.

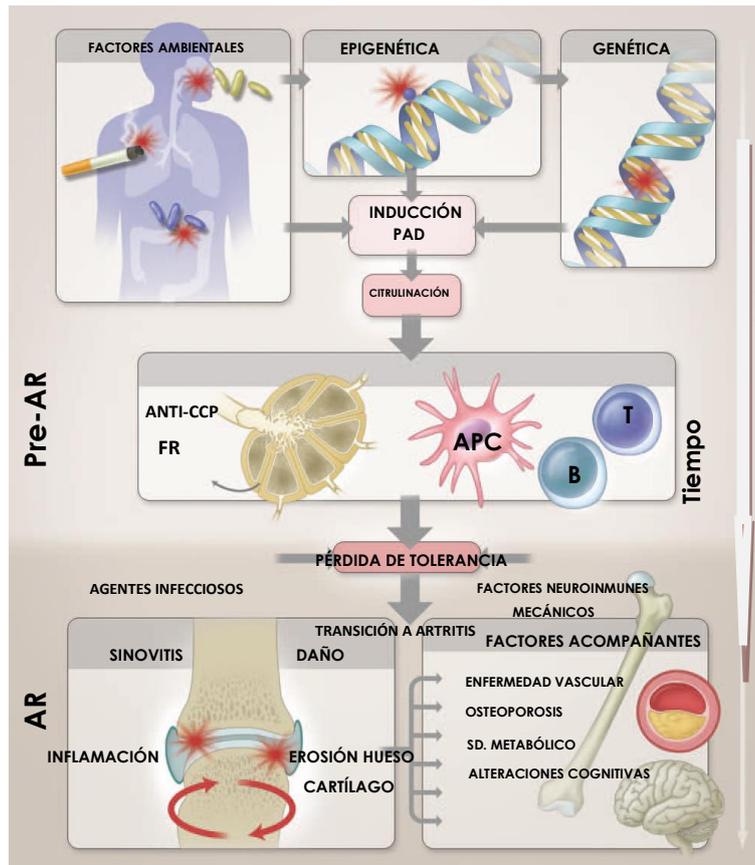
Dada las múltiples expresiones clínicas de la enfermedad, la heterogénea respuesta al tratamiento y el modelo poligénico de herencia, es plausible pensar que la AR no es una única enfermedad, sino que muchas de las vías implicadas pueden llevar a un proceso inmunomediado con similares presentaciones clínicas.

### 2.1. Estado Pre-clínico o Pre-AR.

Se ha sugerido un mecanismo etiopatogénico que incluiría progresivamente la activación de la inmunidad innata, seguida por un proceso de citrulinación, la carga de APCs con autoantígenos en la articulación y la migración a órganos linfoides centrales. Se produciría entonces la presentación de antígenos por las APCs a los linfocitos T, que pueden, bien activar a los linfocitos B y/o migrar nuevamente a la membrana sinovial (53).

El inicio de la AR es la consecuencia final de la conjunción de una predisposición individual, que reside en factores genéticos (epistasis) y de la exposición estocástica a diferentes factores ambientales que llevan a la ruptura de la tolerancia inmunológica hacia la membrana sinovial. Se han descrito también la participación de factores epigenéticos en la patogenia de la AR, como la expresión de microRNAs, la hipometilación de DNA o una disregulación en la acetilación de histonas (54) , que pueden potenciar la expresión de genes proinflamatorios.

Los factores ambientales actúan por la activación repetida de la inmunidad innata constituyendo el proceso más precoz de la AR, que puede conllevar varios años. Progresivamente va adquiriendo rasgos autoinmunes, hasta que un agente aun no conocido (segunda agresión o *second hit*), provoca el desenlace clínico de la enfermedad (figura 1).



**Figura 1.** Etiopatogenia de la Artritis Reumatoide: Factores ambientales, genéticos y epigenéticos pueden inducir la citrulinación de péptidos por la enzima PAD, que puede preceder años al inicio de la AR. En un 1º paso se produce una pérdida de tolerancia inmunológica a estos péptidos citrulinados induciendo la producción de ACCP / FR y se inicia una respuesta inflamatoria sistémica (fase pre-AR). En un 2º paso (*second hit*) desencadenado por factores aún no bien establecidos, se produciría la respuesta inflamatoria local con desarrollo de la sinovitis reumatoide, destrucción de cartílago y hueso y las manifestaciones sistémicas.

Modificado de McInnes IB, Schett G. N Engl J Med 2011; 365: 2205-2219

Un mecanismo, que cada día se considera más clave en estas fases precoces de la AR, es la inducción de la enzima PAD que convierte, mediante un proceso de deiminación, los residuos arginina en citrulina. Este incremento del mecanismo de citrulinación no es específico de la AR, sino que ocurre ante cualquier factor de estrés de origen ambiental. Este proceso puede ocurrir en los macrófagos alveolares, inducido por el tabaco (55), sugiriendo la posibilidad de que estas proteínas citrulinadas actúen como neoantígenos. En la AR se produce, además, una generación inapropiada de células B autorreactivas, detectándose autoanticuerpos bastantes específicos, incluso antes de la expresión clínica de la enfermedad. Como ya se ha comentado anteriormente, destacan dos autoanticuerpos: el FR, una inmunoglobulina, principalmente IgM, dirigida a la fracción constante (Fc) de la IgG, y los ACPA, anticuerpos antipeptidos, que reconocen estos nuevos epitopos creados por la citrulinación de proteínas estructurales como la vimentina o la enolasa. Respecto a la formación de FR, parece estar mediada por células T que reaccionan con un antígeno, que podrá ser la p205, una proteína cuya función se desconoce y que está presente en el tejido y líquido sinoviales, que muestra secuencias peptídicas similares a las de 3º y 4 región constante de las inmunoglobulinas. Estas células T activarían a linfocitos B específicos que producirían el FR por un proceso de similitud o *mimicring* molecular (56).

Los ACPA presentan una sensibilidad del 67% y una especificidad del 96% como marcador biológico de la AR (57). Por otra parte, su presencia detectada en laboratorio como anticuerpos antipeptido citrulinado cíclico (ACCP) de los isotipos IgG, IgA e IgM, puede preceder al inicio de los síntomas de la AR en hasta más de 10 años (58-60), situación clínica que se conoce como pre-AR. En el suero de los pacientes pre-AR se han detectado aumento de múltiples citocinas proinflamatorias que parecen reflejar un estado de inflamación sistémica subclínica, con una tendencia a la elevación de los niveles de citocinas, al igual que el de los ACPA, en el periodo próximo al debut clínico (61). Sin embargo, las biopsias de membrana sinovial realizadas en pacientes con ACPA positivos y artralgias en situación de pre-AR, no difieren de la normalidad (62).

En un estudio caso-control realizado en 409 pacientes suecos encontraron ACPA positivos en un periodo de 7,4 años ([IQR] 3,3 -12,6 años) antes del inicio de los síntomas (63). Dicha respuesta inmune es restrictiva en su inicio y se expande posteriormente hacia una respuesta más específica y con niveles más elevados de determinados anticuerpos como antipéptido citrulinado antienolasa-a 1 (anti CEP-1), anti fibrinógeno  $\beta$ 36-52n o antifilagrina en el intervalo temporal próximo al comienzo de los síntomas.

Los datos obtenidos en un reciente estudio prospectivo (64) en Leeds mostraron que, de 2028 pacientes que acudieron a consultas de Atención Primaria presentando sintomatología músculo-esquelética inespecíficas de reciente comienzo, sin sinovitis objetivada, el 2,8% de dichos pacientes tenían ACPA positivo. De estos pacientes ACPA positivos, el 47% desarrollaron una artropatía inflamatoria, mayoritariamente AR, en los 12 meses siguientes, con un tiempo medio de 1,8 meses (rango 0,3 - 16,1 meses). Esto confiere un riesgo relativo del 66,8 (95% CI 32.2 a 138.4,  $p < 0.001$ ) de padecer una AR en el primer año a los pacientes ACPA positivos con síntomas locomotores inespecíficos,

Parece bien establecido que la presencia de estos autoanticuerpos, tanto FR como ACPA, pueden contribuir al inicio o a la perpetuación de la sinovitis, pero ellos por si mismos no provocan el inicio de la AR.

Se han identificado también la presencia de péptidos/proteínas citrulinados de antígenos susceptibles de ser dianas en la respuesta inmune en el propio tejido inflamatorio, sobre todo de origen articular. Entre ellos destacan el fibrinógeno (65), la enolasa-a (66), la vimentina (67) y el colágeno tipo II, antígeno éste que se encuentra sólo en el cartílago articular y en el vítreo ocular (68). La enzima PADI tiene también una alta expresión en la membrana sinovial reumatoide (69, 70). Estos hallazgos sugieren que tales antígenos deiminados formados en la membrana sinovial intervendrían en la formación de anticuerpos locales.

Por otra parte, pacientes con AR ya establecida presentan anticuerpos séricos contra varias péptidos/proteínas citrulinadas tales como anticuerpos antipéptido enolasa-a 1 citrulinado (CEP-1) (65), anti vimentina,

antifibrinógeno y anti péptido C1 del colágeno tipo II de triple hélice (citC1) (71, 72). Se ha descrito la presencia de anti-CEP-1 en el suero del 46% de los pacientes con AR (66).

Se ha sugerido que el desarrollo de estos autoanticuerpos antes del comienzo de la enfermedad puede resultar, incluso, de procesos inflamatorios iniciados en otras localizaciones, como se ha descrito en el pulmón (22) o en otras superficies mucosas, como en el tejido gingival, en caso de periodontitis con presencia de determinados gérmenes como la *P. Gingivalis* (73).

Otro de los mecanismos implicados en el desarrollo de neoantígenos que pueden predisponer al desarrollo de AR es el de la carbamilación de péptidos/proteínas. En este caso, las células sometidas a un estrés ambiental, pueden convertir lisina en homocitrulina. En un estudio, aproximadamente el 30% de pacientes con AR ACPA negativo presentaban anticuerpos antiproteínas carbamiladas (74).

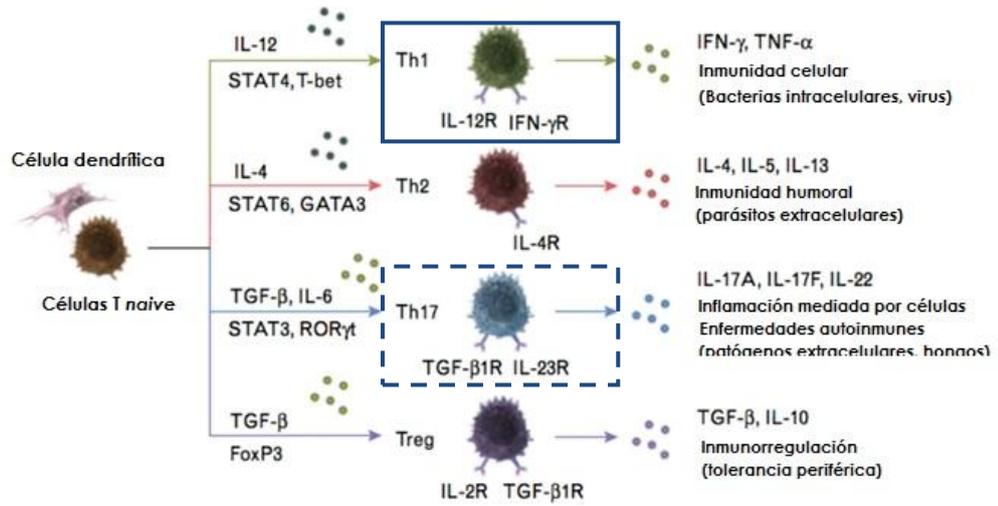
En modelos murinos se ha descrito el papel de los inmunocomplejos en el sistema inmune innato del tejido sinovial, con una marcada implicación de los mastocitos (75). Se ha sugerido que la producción local o sistémica de inmunocomplejos, su acumulación en la articulación y la activación local de factores del complemento y de células efectoras, como los macrófagos, a través de receptores de factores de complemento (C3/C5a R) o de receptores de inmunoglobulinas (Fcγ R), inducen la producción de citocinas como la interleucina (IL) tipo -1β (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), que actúan en sinoviocitos tipo-fibroblasto y en células endoteliales activando las cascadas intracelulares de factores de transcripción como el NF-κB, AP1 o STAT, que inducen la transcripción de genes proinflamatorios de otras citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión, proteasas, etc, que perpetúan el crecimiento y supervivencia de este tejido sinovial inflamatorio. La activación del complemento y su interacción con los complejos inmunes tienen un papel importante en la AR, sobre todo en el líquido sinovial y en la interfase con el cartílago.

En relación a la respuesta T anómala, se observa, como ya hemos visto, una importante asociación genética de la AR con alelos del *HLA-DRB1* con el

epítopo compartido y también con otros genes como *PTPN22*, *CTLA4*, *STAT 4*, *PRKCQ* implicados en la activación de células T. Por otra parte, más del 50% de las células presentes en la sinovitis reumatoide son células T, con predominio de células T CD4<sup>+</sup> de memoria en los infiltrados sinoviales. Estos linfocitos T sinoviales muestran un fenotipo de superficie activado con alta expresión de los antígenos HLA-DR y CD27. Estos linfocitos T CD4<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> interactuaría con las células B para la producción local de anticuerpos. Existen respuestas T anómalas no sólo a autoantígenos específicos, como los péptidos citrulinados o a colágeno tipo II, sino también a proteínas bacterianas de estrés (HSPs) cuyo significado no está bien establecido. Estos hallazgos sugieren que la interacción T/B necesaria para el desarrollo de respuestas B específicas que generen autoanticuerpos, no depende solo de respuestas T primarias frente al mismo autoantígeno, sino también de la cooperación con células T no específicas (76, 77).

Existe también controversia sobre qué tipo de respuesta T productora de citocinas locales muestran los linfocitos T de la sinovitis reumatoide (figura 2).

Se les ha atribuido a subtipos específicos como las Th1 o Th17 un papel preponderante respecto de las Th2 y Treg en la patogenia de la AR. Estos conceptos están siendo actualmente revisados debido a los resultados negativos de ensayos clínicos bloqueando con secukinumab, un anticuerpo monoclonal IgG1k que bloquea la IL-17, en pacientes con AR (78). Recientemente se ha desplazado la atención, en la investigación de la patogenia de la AR, sobre las células T foliculares, un tipo de linfocito que participa en la maduración de células B a células productoras de anticuerpos. Diversos estudios han mostrado un incremento de células T foliculares circulantes asociado a la actividad de la enfermedad y a la presencia de ACPA en pacientes con AR (79).



**Figura 2.** Perfil de células T implicadas en la patogénesis de la Artritis Reumatoide

## 2.2. Sinovitis Reumatoide.

Una vez que está instaurado el proceso inflamatorio se activan mecanismos que aumentan y perpetúan dicho proceso con la neoangiogénesis sinovial, la fijación de complemento, el reclutamiento de células inmunes, y la proliferación de las células sinoviales que invade y degrada el cartílago y el hueso yuxtaarticular.

La membrana sinovial está constituida por una delgada capa de tejido conectivo que envuelve la articulación prolongándose a modo de manguito hasta la unión osteocartilaginosa. En este tejido mesenquimal se observan, además de las células propias del tejido conectivo, una capa celular limitante con la cavidad articular formada por una combinación de células similares a los macrófagos y a los fibroblastos, denominados sinoviocitos tipo A y B, respectivamente. La sinovitis reumatoide se caracteriza por un proceso de infiltración celular y por un crecimiento hiperplásico de la membrana sinovial, el *pannus*, que se comporta localmente como un tejido invasivo localmente que causa la degradación del cartílago y hueso.

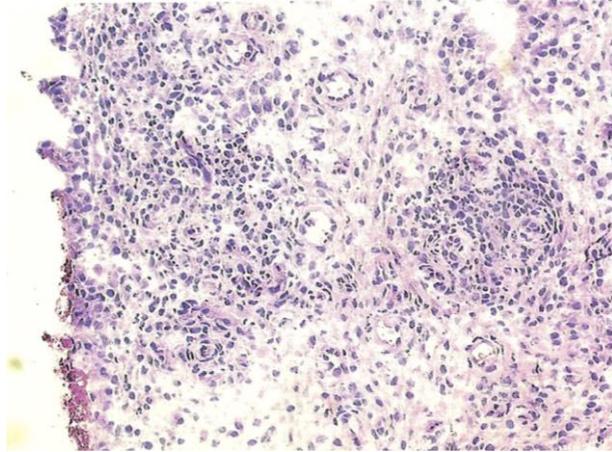
La neoangiogénesis es uno de los procesos histopatológicos que más precozmente se observa en la sinovial reumatoide. Se acompaña de la transudación de fluidos y la transmigración de células mononucleares mieloides y linfoides, principalmente macrófagos, linfocitos T y B y, en menor medida, otras células como mastocitos o células dendríticas al tejido sinovial, y de leucocitos polimorfonucleares (LPMN) al líquido sinovial. Este proceso está favorecido por citocinas proinflamatorias producidas localmente, como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-18, factores de crecimiento de endotelio vascular, alarminas como IL-33 y Proteína del Grupo de Alta Movilidad Box1 (HMGB1), y por quimiocinas. Estos factores activan a las células endoteliales a producir moléculas de adhesión como la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1), la selectina-P y la selectina-E (80) que potencian la fijación de los leucocitos a las paredes vasculares, su diapédesis y extravasación al tejido sinovial. Este infiltrado inflamatorio mononuclear es retenido en la membrana sinovial por inhibición de la apoptosis y otros mecanismos mediados por la inmunidad innata a través del interferón (IFN)- $\alpha$

y  $\beta$ , la IL-15 y el TNF. Esta infiltración celular puede ser de modo difusa o bien en forma de agregados perivascuales, que pueden presentar una disposición y microestructura similar a los folículos linfoides. Se postula que estos agregados linfoides podrían ser inmunocompetentes y contener los elementos necesarios para una respuesta inmune B específica (centros germinales), vasos especializados en el reclutamiento de linfocitos T y B, las vénulas endoteliales altas, así como células dendríticas y foliculares dendríticas capaces de presentar antígenos.

Otra característica importante de la sinovitis reumatoide es el crecimiento e hiperplasia de los sinoviocitos tipo fibroblasto o tipo B que se acumulan en múltiples capas superpuestas en la zona limitante, con macrófagos intercalados, y que constituyen el frente de invasión o *pannus*, una estructura con capacidad de invasión del tejido conectivo de cartílago y tendones a través de la producción y liberación local de metaloproteasas (MMP). Este proceso parece estar mediado por una molécula de adhesión celular, la cadherina-11, una glicoproteína transmembrana del sinoviocito tipo fibroblasto, que interviene en la organización del *lining* sinovial (81). Esta capacidad invasiva del tejido sinovial está favorecida por citocinas como el TNF- $\alpha$ , IL-17, proteínas morfogenéticas óseas, y por el factor de crecimiento transformante (TGF)- $\beta$ . Los sinoviocitos tipo fibroblasto tienen capacidad de migrar de articulación en articulación como se ha estudiado en modelos preclínicos (82).

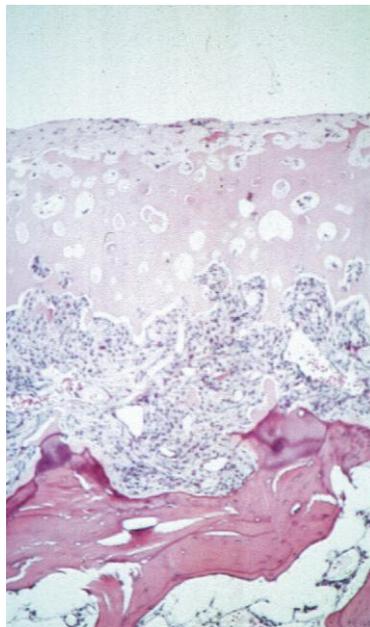
En el frente del *pannus* se observan células gigantes multinucleadas que corresponden a osteoclastos maduros y activados por estos sinoviocitos, que van a producir la destrucción ósea cuya expresión es la erosión ósea radiológica. Estos osteoclastos provienen de la diferenciación en la membrana sinovial de sus precursores mononucleares reclutados principalmente de la circulación. Interviene en su diferenciación y replicación el sistema RANK-RANKL, a través de la activación del receptor RANK, presente en los precursores osteoclásticos, mediante la unión del ligando RANK (RANKL), presente en la membrana, tanto de linfocitos T activados como de fibroblastos sinoviales. Otras citocinas efectoras presentes localmente como el TNF- $\alpha$ , IL-6 y

quimiocinas que participan en el reclutamiento de estos precursores osteoclásticos contribuyen a su potenciación.



**Figura 3.** Histopatología de membrana sinovial reumatoide con hiperplasia de la capa limitante de sinoviocitos y l abundante neovascularización e infiltración por células inflamatorias mononucleares del sublining sinovial.(HE 20X).

De: Kelley's Textbook of Rheumatology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005

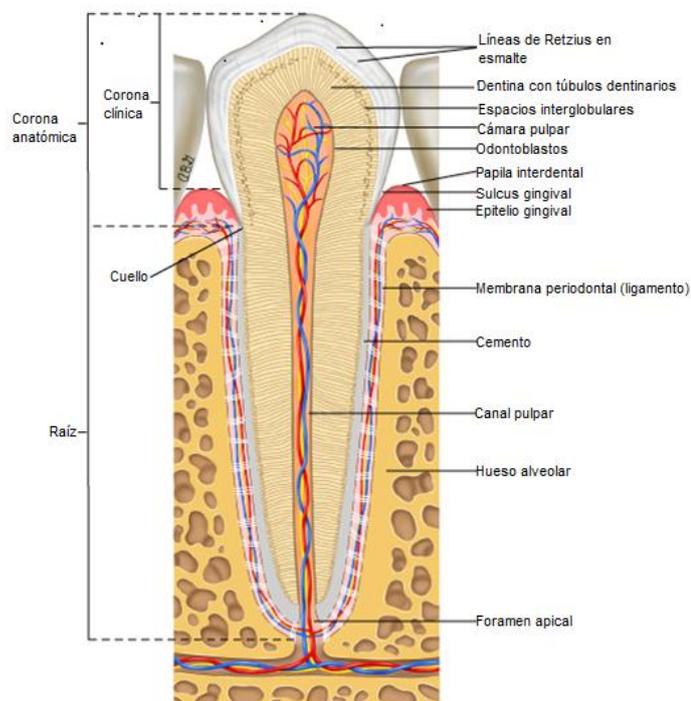


**Figura 4.** Histopatología de la membrana sinovial en la que se observa el *pannus* sinovial invadiendo el cartílago y tejido óseo adyacente (HE 10X).

## PERIODONTITIS CRÓNICA

### 1. Prevalencia y factores de riesgo

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a las estructuras de soporte del diente y se caracteriza por la pérdida del ligamento periodontal y del hueso alveolar que, eventualmente y en ausencia de tratamiento, puede ocasionar la pérdida del diente. Se considera la enfermedad inflamatoria crónica de mayor prevalencia en humanos, afectando a un 23 y 30% de adultos mayores de 65 años en países como EEUU (73) y Reino Unido (83) respectivamente, siendo la prevalencia global de periodontitis avanzada de un 11.2% (84). En España, la prevalencia de periodontitis en población adulta mayor de 35 años es de 16-30%, donde la periodontitis avanzada afecta al 5-11% de la población adulta (85)



**Figura 5** . Anatomía del tejido periodontal

De: Wilder RS, Moretti AJ. Gingivitis and Periodontitis in adults: Classification and dental treatment. In: Up to Date, Deschler DG (Ed), Up to Date, Park L, Oct, 2015

La periodontitis crónica tiene un curso lentamente progresivo, con periodos de rápida evolución. Se han identificado factores que el tabaco, la higiene oral y el estrés emocional (86, 87). A su vez, está asociada con una mayor incidencia de enfermedad isquémica coronaria e ictus, y datos recientes apuntan que esta asociación puede ser, en parte, de causalidad (88, 89). Por otro lado, no está bien establecido que la hipertensión arterial sea un factor de riesgo para la periodontitis (90). Además, la periodontitis se asocia a una marcada susceptibilidad genética en aproximadamente el 50% de los pacientes, aunque no se ha podido identificar un polimorfismo genético específico (91).

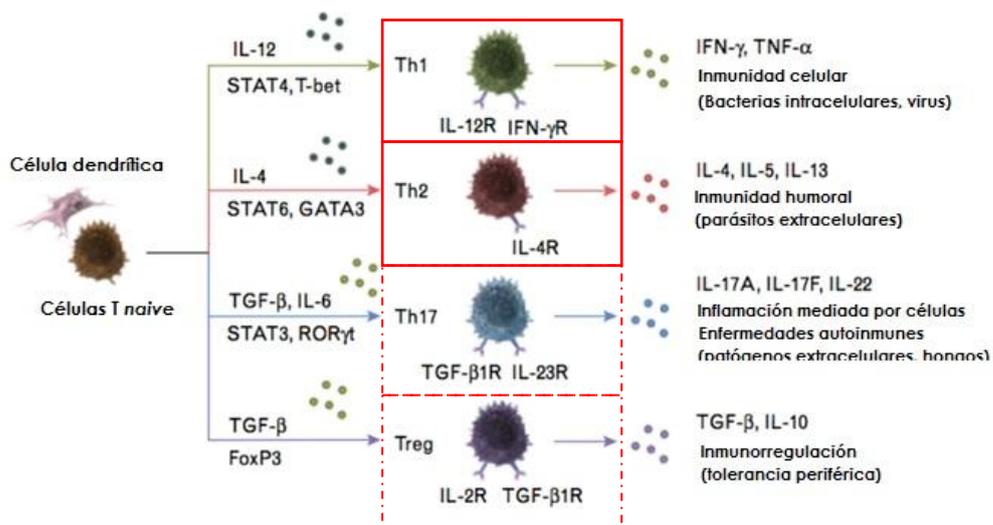
## 2. Patogénesis de la Periodontitis Crónica

La etiología principal de la enfermedad es la bacteriana, organizada en un biofilm subgingival formado por bacterias anaerobias orales adheridas a la superficie dental. Es a esta microflora a la que los pacientes susceptibles reaccionan con una excesiva respuesta inflamatoria inmunomediada, provocando la destrucción del ligamento periodontal y la resorción del hueso alveolar, elementos de soporte dental. Los mecanismos desencadenantes de esta pérdida tisular no han sido bien identificados; se ha relacionado con un cambio en el predominio de la microflora, de Gram positivo a gérmenes Gram negativo, concepto denominado disbiosis (92). Se ha sugerido que la placa supragingival sea un reservorio para las bacterias periodonto-patógenas Gram negativas (93) que pueden migrar a zona subgingival, y crear una biofilm que puede agredir a las estructuras de soporte dental. Entre las más de 500 especies bacterianas detectadas en el espacio subgingival, los patógenos periodontales de mayor virulencia son: *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola*.

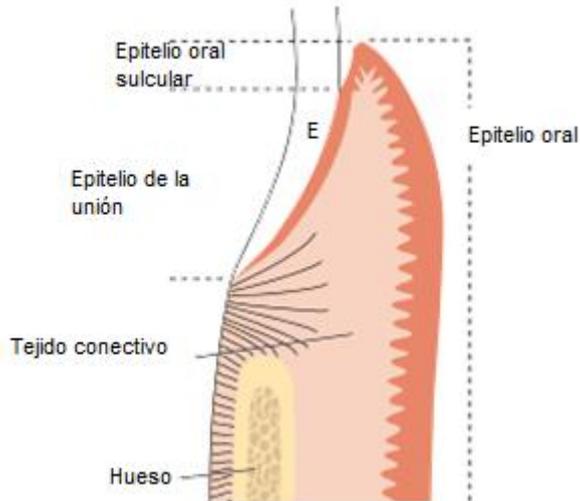
La respuesta inflamatoria inicial está mediada por leucocitos polimorfonucleares cuyos receptores de reconocimiento de señal son estimulados por bacterias periodontopatógenas y sus productos, como los lipopolisacáridos (94). El epitelio gingival juega, por otro lado, un importante papel en la respuesta inflamatoria (95). Este epitelio gingival se ulcera y expone a la microflora el tejido conectivo subyacente y la red vascular (aproximadamente 8-20 cm<sup>2</sup> de superficie expuesta), (96) permitiendo la entrada directa de la microflora de las bolsas periodontales al torrente circulatorio durante los actos de ingesta y cepillado dental, con la participación de las células dendríticas en su transporte por la vía sanguínea. Se ha implicado recientemente en la patogénesis de la Periodontitis a células no tradicionales del sistema inmune como las células natural killer, y a determinados subtipos de células T como las Treg, Th17 y las T helper foliculares. Por otra parte, los linfocitos B y las células plasmáticas están sobreexpresadas en la mucosa gingival inflamada (97). No obstante, son los LPMN los elementos celulares que tienen un papel preponderante, no sólo por

su capacidad destructiva, sino también como célula efectora para inducir una respuesta inmune específica de células B (92). Los LPMN de pacientes con Periodontitis muestran mayor hiperreactividad en la liberación de agentes oxidantes (98) y de proteasas específicas, como elastasas (99), que los que provienen de controles sanos. Se ha comprobado que, tras los tratamientos periodontales locales con raspado y alisado radicular con o sin antibioterapia sistémica, además de mejorar la clínica, mejora la capacidad antioxidante (100), la hiperreactividad de los LPMN (101) y la disfunción vascular (88) .

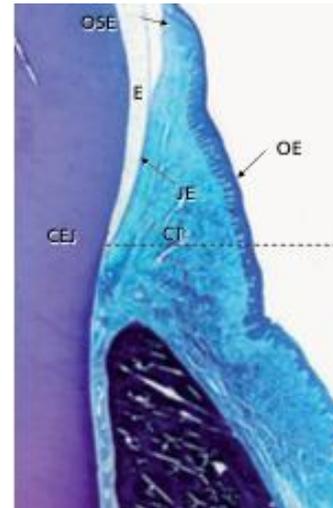
La actividad de la enfermedad y la destrucción tisular está modulada por mediadores proinflamatorios como la IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , PGE2 y MMP.



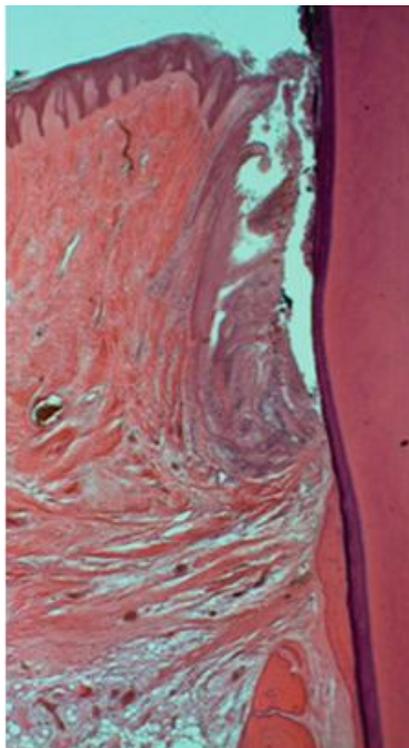
**Figura 6.** Perfil de células T implicadas en la patogénesis de la Periodontitis Crónica



**Figura 7.** Esquema de la zona subgingival (corte coronal)



**Figura 8.** Histopatología de la zona subgingival en sanos en la que se observa la integridad del ligamento periodontal, hueso alveolar y epitelio de la unión y un adecuado nivel de inserción dental (Tricrómico de Masson 20X).



**Figura 9.** Histopatología de una bolsa periodontal (HE 10X).

Se observa una sección de una raíz dental con cálculo dental y placa, destrucción del ligamento periodontal y presencia de una bolsa periodontal con tejido inflamatorio en su interior. Se muestra también la resorción del hueso alveolar y la pérdida del nivel de inserción dental.

De: Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 6<sup>th</sup>ed. Chichester (UK): Wiley Blackwell, 2015.

---

**RELACIÓN ARTRITIS REUMATOIDE Y PERIODONTITIS CRÓNICA**

---

Los resultados de estudios clínicos (102-104) y epidemiológicos (105) sugieren que la Periodontitis y la pérdida dentaria tienen una mayor prevalencia en los pacientes con AR, frente a estudios aislados que no han encontrado tal asociación (106). Esta asociación se mantiene a pesar de los posibles factores de confusión, como sexo, edad, raza, tabaquismo, higiene oral o presencia de epítipo compartido en el *HLA-DRB1*. Sin embargo, el grado de su asociación, así como la relación temporal entre ambas enfermedades, es incierto. Se han implicado distintos mecanismos para explicar esta posible asociación entre la Periodontitis y la AR. Existe una evidencia creciente de que la Periodontitis podría ser uno de los mecanismos que inicie y mantenga la respuesta autoinmune inflamatoria que ocurre en la AR, por lo que podría ser no solo un factor iniciador, sino también que, potencialmente influya en la evolución de la AR (102, 107).

En relación a la población general, los pacientes con Periodontitis presentan mayor riesgo de desarrollar AR (105) y viceversa, la Periodontitis en pacientes con AR seropositiva tiene mayor prevalencia, es más severa y con mayor pérdida dental que en controles sanos. Esta severidad parece ser independiente de otros factores, como edad, sexo, raza o tabaquismo, comparado con controles sin AR. De Pablo y colaboradores (103), en un estudio de 103 pacientes mayores de 60 años diagnosticados de AR, procedentes de los datos de la US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), encontraron un riesgo incrementado de tener Periodontitis (OR 4.1, 95% CI 1.3-13.1) tras ajustar por edad, sexo, raza y tabaco, y una fuerte asociación entre edentulismo y pacientes con AR seropositiva (OR 4.5, 95% CI 1.2-17). Existen sin embargo, escasos estudios con muestras amplias de pacientes, destacando hasta la fecha dos cohortes, la cohorte de *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) (108) y la cohorte de NHANES I (*First National Health and Nutrition Examination Survey*) y su estudio de seguimiento epidemiológico (NHEFS) (105).

Tampoco están bien establecidas las asociaciones de la severidad de la Periodontitis con las medidas de actividad o severidad de la enfermedad reumatoide, ni con la respuesta al tratamiento, describiéndose resultados contradictorios. En un estudio de 287 pacientes con AR en EEUU (102), Mikuls y colaboradores encontraron una asociación de la Periodontitis con el número de articulaciones tumefactas, mayor índice de actividad de AR medido con DAS28 (PCR), mayor índice de daño radiológico de Sharp, y con la presencia y niveles séricos de ACCP-2. Otros estudios han señalado también una frecuencia mayor de ACPAs positivos en pacientes con Periodontitis severa (109). Sin embargo, otra serie (110) de menor número de pacientes, con predominio de varones veteranos de EEUU, no encontraron tal asociación del nivel de Periodontitis con los índices de actividad de la AR, sino con la presencia de FR y de ACPAs positivos. Resultados similares se describe en otra pequeña serie de pacientes mexicanos con AR y EP comunicada en el congreso del American College of Rheumatology (ACR) 2014 (111).

Respecto al daño estructural observado en ambas enfermedades, se ha descrito una asociación entre el daño radiológico en carpos y en el hueso alveolar periodontal (104), que se relaciona con el marcador genético del epítipo compartido. La presencia de Sd. Sjögren asociado supuso, en un estudio, mayor riesgo para este daño estructural (104). El mecanismo subyacente en la resorción del hueso alveolar en la Periodontitis es similar al que ocurre en la erosión ósea en la AR. Se ha relacionado la severidad de la enfermedad periodontal con el cociente RANKL/osteoprotegerina (112).

La asociación entre estas dos enfermedades inflamatorias crónicas que se caracterizan por un proceso destructivo tisular local, mecanismos patogénicos similares, el mismo perfil de citocinas proinflamatorias, sobre todo TNF- $\alpha$ , IL-6, con una susceptibilidad genética compartida, se puede intentar explicar por un modelo de causalidad o de no causalidad. El modelo de causalidad supone, bien que la periodontitis es un factor causal en la patogénesis de la AR, provocando un aumento en la incidencia, mayor actividad o progresión de la AR; o bien, que la AR es un factor causal en la

patogénesis de la Periodontitis, que provocaría un incremento en la incidencia y una mayor progresión de la Periodontitis. El modelo de no causalidad se basa en que, tanto factores ambientales como factores propios del huésped, incrementan la susceptibilidad a la AR y a la Periodontitis.

### 1. Periodontitis como factor causal de la Artritis Reumatoide

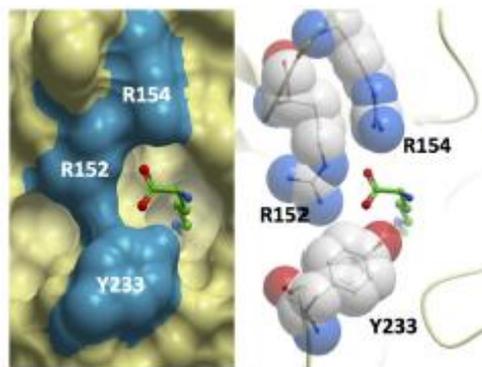
Para esta significativa asociación epidemiológica, se han implicado fundamentalmente mecanismos bacterianos, mediados por las bacterias periodonto-patógenas. En pacientes con AR se han detectado anticuerpos contra bacterias anaeróbicas orales tanto en el suero (113), como en el tejido sinovial (114); también, la presencia de ADN de bacterias orales en el suero y en el líquido sinovial de pacientes con AR (115). Entre las bacterias periodonto-patógenas implicadas destacan las *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) (102, 116). Esta bacteria es el único procariota conocido (117) que produce, la deiminasa peptidil-arginina de *P. gingivalis* (PPAD) que citrulina proteínas humanas. Se ha descrito citrulinación en la fibrina del tejido periodontal por la PPAD (118). Esta citrulinación de proteínas altera su estructura proteica y, por tanto, la función de dicha proteína.

De las cinco PAD humanas (PAD1- 4 y PAD6), la PAD2 y PAD4 revisten gran interés, ya que se han encontrado tanto el tejido sinovial en la AR (119) como en el tejido periodontal (120). La PPAD difiere de la PAD humana en varios puntos: la secuencia homóloga se limita al punto llave en el sitio activo, que se conserva entre todas las enzimas de la superfamilia de las enzimas modificadoras de guanidino (GME); ser activa a pH más alto y no requerir iones  $\text{Ca}^{2+}$ ; capacidad para citrulinar residuos libres de L-arginina; y tener preferencia por sustratos con arginina en posición C- terminal (121), estando favorecida por otras enzimas proteasas de la *P. gingivalis*, las gingipaínas específicas de arginina (RGPs) (122). Estas dos enzimas actúan juntas para generar péptidos citrulinados en posición C- terminal.

Se ha descrito recientemente que la PPAD citrulina péptidos generados por la degradación previa de fibrinógeno y  $\alpha$ -enolasa por las gingipaínas de la *P. gingivalis* (123), y que, incluso, sufre una autocitrulinación (121, 124). De

este modo, la PPAD, como propia proteína bacteriana citrulinada por sí misma, constituye un potente antígeno que puede romper la tolerancia a las proteínas citrulinadas del huésped. Se ha detectado presencia de ACPA en el fluido crevicular gingival originado en el tejido gingival inflamado (125).

Esta elevada citrulinación, tanto por la PPAD como por la PAD del huésped en pacientes con Periodontitis podría contribuir al proceso de auto-agresión inmune en personas genéticamente predispuestas con formación de los auto-anticuerpos característicos de la AR (57), a la iniciación de la AR y al mantenimiento de la respuesta inflamatoria autoinmune observada en esta enfermedad.



**Figura 10** . Vista estructural de la PPAD en la que se muestra los residuos de Arg152 y Arg 154 que determinan su especificidad y aversez para unir arginina en posición C-terminal

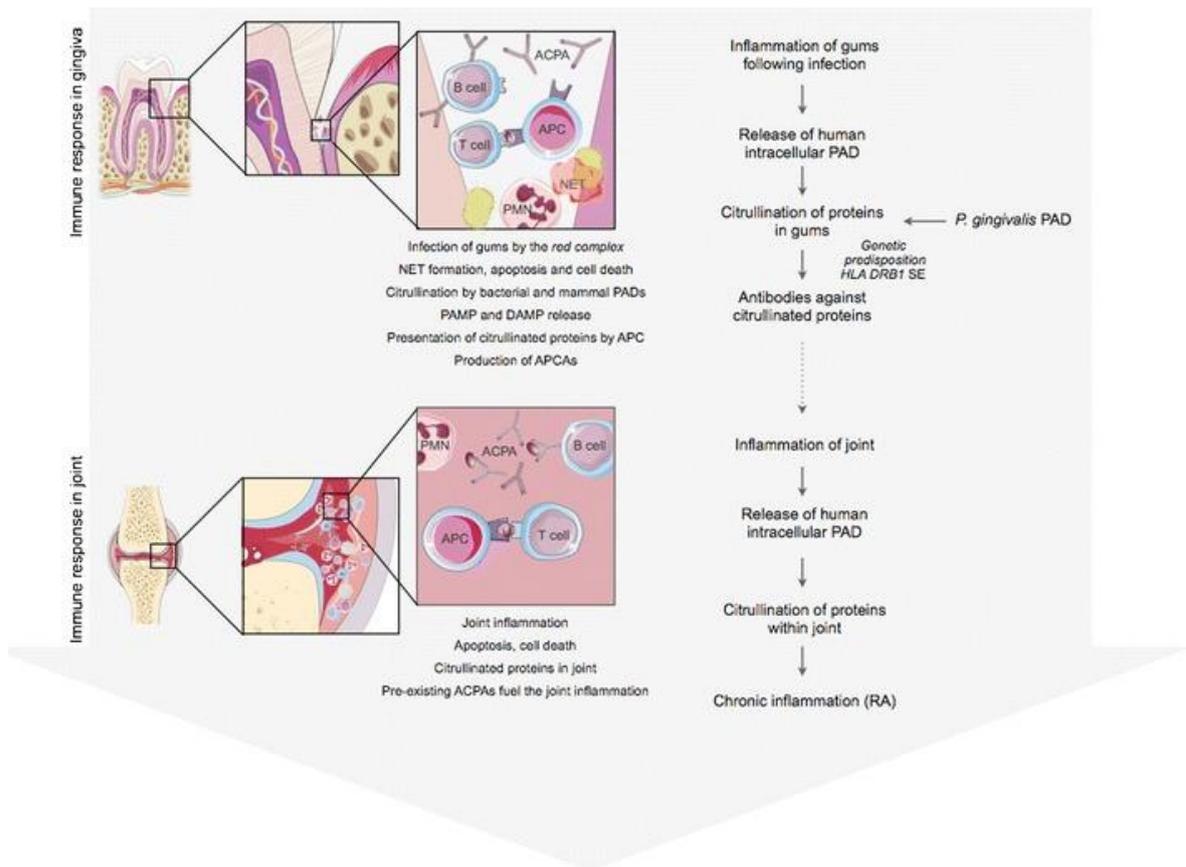
De: Montgomery AB, et al. Ann Rheum Dis 2015; 0: 1–7. doi :10.1136/annrheumdis-2015-207656

Se han descrito (109) niveles ligeramente elevados de ACPA en pacientes con Periodontitis severa sin AR en relación a controles, así como de otros anticuerpos dirigidos predominantemente a autoantígenos específicos de AR, en concreto anticuerpos anti-péptido citrulinado enolasa-a 1 (anti-CEP-1) y contra su forma no citrulinada conteniendo arginina (anti- REP- 1) en pacientes con Periodontitis que no tienen AR frente a controles sin Periodontitis (12% vs 3%;  $p=0.02$ ) (126).

Un epítipo inmunodominante de esta proteína de enolasa-a 1 humana muestra una secuencia similar con la enolasa de la *P. gingivalis* con posibilidad de reacción cruzada favoreciendo la respuesta autoinmune.

Por otra parte, no se ha encontrado relación entre la presencia de patógenos periodontales y positividad de FR en pacientes con AR (116) ni tampoco con los títulos de ACPA ((107).

Si bien la presencia y cantidad de *P. gingivalis* se asocia a la severidad de la Periodontitis (107), no se han encontrado diferencias en los niveles de anticuerpos séricos anti-*P. gingivalis* ni en la presencia de dicha bacteria en la placa subgingival, determinada por PCR, entre pacientes con AR y controles sin patología articular inflamatoria (102, 107)}, hallazgos microbiológicos que sugieren ser inherentes a la propia Periodontitis y no atribuible a la AR.



**Figura 11.** Modelo de patogénesis de la AR inducida por la Periodontitis y mediada por las enzimas PPAD/PAD que catalizan la citrulinación de proteínas en el tejido periodontal inflamado y favorecerían la producción de autoanticuerpos contra neoepítopos citrulinados en la articulación.

De: Koziel J, Mydel P, Potempa J. Curr Rheumatol Rep 2014; 16: 408 doi: 10.1007/s11926-014-0408-9.

Estos datos apoyarían la hipótesis de la Periodontitis como factor causal de la AR y/o contribuyente a mantener su actividad en pacientes con determinada susceptibilidad genética.

En relación con esta línea, el tratamiento local no quirúrgico de la Periodontitis tendría su influencia en la expresión clínica y en marcadores bioquímicos de actividad de la AR. Un reciente metaanálisis (127) publicado en 2013 analiza 5 estudios publicados que evaluaban el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico en estos marcadores y concluye que se encontró asociación con significación estadística en la reducción de la VSG y una tendencia a la reducción de los títulos de TNF- $\alpha$  y del DAS28. En cambio, no hubo evidencia de un efecto en los niveles de PCR, FR, ACPA e IL-6. Estos estudios analizados incluían, no obstante, series con bajo número de pacientes y seguimientos a corto plazo de < 6 meses de duración. También se ha publicado un caso anecdótico de remisión de la enfermedad en un paciente diagnosticado de AR precoz con Periodontitis asociada tras recibir, únicamente, tratamiento local periodontal (128).

Se ha propuesto recientemente (129), introducir el modelo "two-hit" que explica la relación entre Periodontitis y enfermedades sistémicas, entre ellas la AR, que ya había sido sugerido por Golub (130). Según este modelo, los pacientes con Periodontitis se beneficiarían del sinergismo de la doble terapia con raspado mecánico periodontal de debridamiento no quirúrgico asociado a uso sistémico de doxiciclina a dosis subóptimas durante un periodo de 2 años (como inhibidor farmacológico pleiotrópico de MMP), que puede reducir los mediadores/biomarcadores de inflamación sistémica (PCR, IL-6, y MMP-9) y la colagenolisis, mejorando la enfermedad localmente y el componente sistémico. La resolución de la inflamación por la doxiciclina a través de los efectos moduladores del huésped, también podría alterar indirectamente la composición del biofilm de patógenos hacia una microflora normal, y romper el potencial círculo patogénico bidireccional de la AR y periodontitis, tratando de modo concomitante a esta última.

## 2. Artritis Reumatoide como factor causal de Periodontitis

En relación a la posible influencia de la AR como factor predisponente de Periodontitis se han sugerido varios mecanismos. En un modelo experimental de artritis inducida por adyuvante de Freud en ratas Lewis, se observó afectación periodontal, elevación de citocinas y MMP en mucosa gingival y, también, pérdida de hueso alveolar (131). Otros posibles factores implicados son la osteoporosis secundaria observada en la AR, la discapacidad funcional de estos pacientes que les llevaría a una inadecuada higiene oral, los tratamientos utilizados en el control de la enfermedad, la disponibilidad de acceso al cuidado dental e, incluso, el manejo de estos pacientes por los odontólogos.

Varios estudios han mostrado asociación entre la osteoporosis y la periodontitis (132), y una mejor retención dental en personas de edad con adecuada masa ósea (133). Sin embargo, en un estudio reciente (134) realizado en 76 mujeres españolas postmenopáusicas, observaron que la presencia de osteoporosis no influye en la prevalencia de periodontitis en este grupo poblacional, a pesar de la posible influencia de la deprivación hormonal en el crecimiento de gérmenes patógenos periodontales.

Respecto a la posible influencia de la discapacidad funcional de estos pacientes, que podría limitar la realización de una adecuada higiene oral y, por tanto, mayor riesgo de caries, periodontitis y, en último término, pérdida dental, sólo parece contribuir parcialmente a la asociación observada entre AR y Periodontitis, estimada en un 13,4%, cuando se valora el índice de placa (IP) y el índice gingival (IG) (135).

Entre los factores extrínsecos que puede contribuir a esta asociación destacan la posibilidad de acceso al cuidado dental, que se ha descrito reducida en pacientes con AR (103, 136); determinadas preferencias por los odontólogos de técnicas dentales extractivas frente a restaurativas conservadoras, ante la mayor complejidad del manejo del paciente con AR y las terapias inmunomoduladoras empleadas. Respecto a la contribución de los tratamientos empleados en la AR al desarrollo de Periodontitis, parecen

reducir el riesgo, más que favorecer su progresión. El tratamiento con AINE ha mostrado su beneficio en el tratamiento de la Periodontitis (137).

Se han realizado estudios tanto *in vitro* como *in vivo* con modelos animales (138, 139), que han mostrado mejoría de la periodontitis experimental tras el uso de terapia biológica con antagonistas del TNF- $\alpha$ , como etanercept (ETN), o mediante receptores solubles de IL-1. Se ha descrito en ratones, una mejor respuesta del huésped a la *P. gingivalis*, tras tratamiento con antagonistas del TNF- $\alpha$ , que se relacionó con reducción de los niveles séricos de TNF- $\alpha$  y de IL-6 (140).

Respecto al tratamiento con antagonistas de estas citocinas proinflamatorias en pacientes con AR y sus efectos en los parámetros periodontales se han publicado hasta la fecha escasos trabajos, con pocos pacientes y durante cortos periodos de seguimiento (4-12 semanas). Entre ellos destacan los estudios clínicos con antagonistas de TNF- $\alpha$  (141-143, 144), con variados resultados, en general positivos, en los diferentes parámetros dentales.

Un reciente estudio en 28 pacientes diagnosticados de AR con tocilizumab (TCZ), un antagonista del receptor de la IL-6, administrado durante un tiempo medio de  $20,3 \pm 2,5$  meses mostró una mejoría significativa de los parámetros periodontales, así como una correlación entre el descenso de los niveles de ACCP sérico y mejoría en la profundidad de las bolsas y en el nivel de inserción dental (145).

Hasta la fecha ha sido publicado un único estudio con rituximab (RTX), un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino dirigido contra CD20+, un marcador específico localizado en la superficie de los linfocitos B, realizado en 21 pacientes con AR y Periodontitis, detectando a los 6 meses una disminución en la profundidad de las bolsas periodontales y una mejoría en el nivel de inserción dental, que se mantuvo durante el seguimiento hasta 48 meses. Estos resultados sugieren un potencial papel de las células B en la patogenia de la Periodontitis (146).

### 3. Factores no causales

La asociación observada entre AR y Periodontitis, también podría explicarse por otros factores no causales, como la posible existencia en ambas enfermedades de factores genéticos compartidos (104), como el epítipo compartido del alelo *HLA-DRB1* o por polimorfismos de genes asociados a citocinas proinflamatorias. En este aspecto se han identificado una elevada expresión de los genes del receptor 2 Toll-like (TLR2) (147) y de la IL-1B (+3954) (148, 149) como factores de riesgo común a la AR y a la Periodontitis. Se estima que el componente genético determina aproximadamente el 50% de la variabilidad en la prevalencia de Periodontitis (150).

También se han implicado otros factores de riesgo ambientales compartidos, como el hábito tabáquico y el nivel socioeconómico del paciente, importantes factores de confusión, a valorar a la hora de analizar los diferentes estudios.

***JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS***

---

Aunque la mayoría de estudios clínico-epidemiológicos sugieren una asociación significativa entre Periodontitis y la AR, no está bien establecido la relación entre Periodontitis y actividad de la AR, su repercusión en la expresión clínica tanto en la AR precoz (< 2 años de evolución) como la AR establecida ( $\geq$  2 años), ni la posible repercusión en la respuesta a fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos o biológicos. Tampoco existe evidencia sobre la prevalencia de Periodontitis en pacientes con AR en población española ni, por tanto, en nuestra área de referencia.

Hipótesis: Existe una relación independiente entre la Periodontitis y la AR, de modo que la presencia de Periodontitis condicionaría una mayor actividad clínica de la AR y una menor respuesta a los FAME sintéticos o biológicos en AR con índices de alta actividad clínica.



1. *Objetivos Primarios*

- a. Estudiar si la presencia de Periodontitis afecta la expresión clínica y actividad de la AR precoz o establecida.
- b. Conocer si la Periodontitis influencia la eficacia de la terapia con FAME sintéticos o biológicos en la AR precoz y en la AR establecida con alto grado de actividad clínica.

2. *Objetivos Secundarios*

- a. Analizar otros posibles factores de riesgo antropométricos, demográficos, ambientales, educacionales, clínicos y farmacológicos que puedan influenciar en la Periodontitis en los pacientes con AR y en la población control (patología articular no inflamatoria).
- b. Describir la prevalencia de Periodontitis en AR precoz y en AR establecida en nuestra población de referencia.

**DISEÑO EXPERIMENTAL**

---

### 1. Población Objetivo

Pacientes con AR inicial o precoz ( $\leq$  de 2 años de evolución) y con AR establecida ( $>$  2 años de duración) diagnosticados, según los criterios de clasificación para AR de EULAR/ ACR 2010 (13), y con revisión preestablecida en el Servicio de Reumatología del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC) y en los Centros de Atención Especializada (CAEs) adscritos a dicho Servicio (La Laguna, Orotava, Puerto de la Cruz, Icod). La población control incluyó a pacientes con patología degenerativa o de partes blandas que acudían con cita preestablecida a control en dicho Servicio de Reumatología y CAEs, de modo que compartían características socio-demográficas similares a los pacientes con AR. El diagnóstico de artrosis se basó en datos clínicos y radiológicos propios de la práctica habitual, excluyendo cualquier patología inflamatoria asociada. El periodo de reclutamiento de ambas poblaciones fue de 8 meses (febrero-septiembre 2015).

El estudio incluía la firma de consentimiento informado por el paciente y la aprobación por el Comité Ético del CHUC.

#### *Criterios de inclusión:*

Pacientes mayores de 18 años que cumplieran los criterios diagnósticos de ACR/EULAR 2010 para AR (casos).

- Pacientes mayores de 18 años con enfermedad reumática no inflamatoria (degenerativa y de partes blandas).
- Presencia de 4 o más dientes.
- Que pudiesen dar su consentimiento informado.

#### *Criterios de exclusión:*

- Tratamiento previo con ciclosporina-A o con fenitoína.
- Tratamiento periodontal no quirúrgico durante los 6 meses previos.
- Tratamiento quirúrgico bucodental durante los 12 meses previos.
- Portadores de aparatos de ortodoncia.

- Tratamiento con antibiótico en los 6 meses previos.
- Requerimiento de profilaxis con antibiótico previo al examen oral.
- Pacientes con AR portadores de cualquier recambio articular protésico.
- Pacientes controles con cirugía previa de recambio articular protésico en los 24 meses previos a la exploración.
- Embarazo.

El estudio se realizó en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki (1964) (revisada en Tokio (1975), Venecia (1983) y Hong Kong (1989), Sudáfrica (1996), Edimburgo (2000) y Seúl (2008)) y conforme a las normas de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización (CPMP/ICH/135/95) y las leyes y reglamentos vigentes en Europa y España incluyendo la firma por parte del paciente de un consentimiento informado, previamente aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del centro hospitalario (código 2015\_06). En dicho consentimiento el paciente fue informado de que su participación en el estudio era voluntaria, con la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esto afecte a su tratamiento médico posterior, ni a su relación con el médico que le trata.

#### *Tamaño de la Muestra:*

Si tenemos en cuenta la variable principal (Índice de actividad de la enfermedad) según el estudio Mikuls et al 2014, se ha calculado el tamaño de la muestra para una potencia del 80%, con un nivel de confianza del 95% y asumiendo un 15% de pérdidas; según estas premisas, el número de pacientes a incluir sería de 147 pacientes por grupo:

1. Grupo con AR+ periodontitis.
2. Grupo con AR+ sin periodontitis.
3. Grupo enfermedad reumática no inflamatoria + periodontitis.
4. Grupo enfermedad reumática no inflamatoria sin periodontitis.

Dado la gran disparidad de resultados encontrados en la literatura, se ha realizado un estudio intermedio una vez que se hubieran incluido 150

pacientes por grupo (con AR y con enfermedad reumática no inflamatoria), independientemente de si presentan periodontitis o no.

Se realizó un análisis preliminar sobre una sub-muestra de 70 pacientes por grupo con el fin de obtener datos iniciales y ver las posibles comparaciones entre grupos.

También se realizó una valoración de la subpoblación de pacientes con AR en curso de terapia biológica, en la que se analizó retrospectivamente la actividad de la enfermedad en los 24 meses previos a la exploración periodontal.

## 2. Tipo de diseño

Estudio observacional descriptivo transversal de casos (AR) y de un grupo comparativo control (patología reumatológica no inflamatoria) de un único centro hospitalario.

### 3. Variables de Estudio

#### 3.1 Variables sociodemográficas y antropométricas

- Año de nacimiento. Edad.
- Sexo
- Raza (caucásica, hispana, negra, asiática)
- Nivel de estudios (sin estudios, primaria, secundaria 1° ciclo, secundaria 2° ciclo, profesional 1° ciclo, profesional superior, universitaria)
- Actividad profesional (invalidez, inactivo laboral, baja médica, ama de casa, jubilado, activo laboral).
- Tabaquismo. IPA: Actual, exfumador (años/IPA), no-fumador
- Peso, Talla, IMC (Delgadez: <18.50, Normal: 18.5-24.99, Sobrepeso: 25-29.99, Obesidad grado I: 30-34.99, Obesidad grado II: 35-40.00, Obesidad mórbida:>40)
- Indicadores de nivel de bienestar social (escala de Graffar):

<i>Ponderación</i>	<i>Grado</i>	<i>Denominación</i>
4-6	I	Clase alta
7-9	II	Clase media
10-12	III	Clase Baja
13-16	IV	Pobreza relativa
17-20	V	Pobreza crítica

- Alto nivel de estrés (No, Si)
- Visita dental / limpieza dental anual ( No, Si)

## 3.2 Variables Principales

### 3.2.1 Artritis Reumatoide

#### 3.2.1.1 Variables de actividad y severidad de la Artritis Reumatoide:

- Índice de actividad de la enfermedad: 28-Joint Disease Activity Score [DAS28 (VSG), DAS28 (PCR)] y Simplified Disease Activity Index (SDAI), [recuento articulaciones dolorosas (NAD) y tumefactas (NAT), valoración global de actividad de la enfermedad por el paciente en la última semana (EGAP) y por el médico (EGAM), velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína-C reactiva (PCR)].
- Positividad y títulos de factor reumatoide (FR) y anticuerpos antipéptidos citrulinados (ACPA): títulos bajos:  $\leq 3$  veces mayores que el límite superior de normalidad; títulos moderados:  $>3$  veces mayores el límite superior de normalidad hasta valor 300; título alto: superior al valor de 300.
- Índice de funcionalidad en AR: cuestionario de discapacidad *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) (puede oscilar entre 0 (no incapacidad) y 3 (máxima incapacidad)).
- Manifestaciones extraarticulares: (nodulosis reumatoidea, EPID, pleuritis, escleritis/uveítis, vasculitis, neuropatía, síndrome sicca, tiroiditis autoinmune).
- Años evolución: AR precoz ( $<2$  años), AR establecida ( $\geq 2$  años).

### 3.2.2 Periodontitis

#### 3.2.2.1 Variables Clínicas Periodontales

- Índices de Placa (IP)
- Sangrado al Sondaje (SS)
- Profundidad de Sondaje (PS)
- Recesión (REC)
- Nivel de Inserción Clínico (NIC)

##### 1. Índice de Placa (Silness y Løe 1964) (151)

Registro de depósitos blandos y mineralizados en los dientes, exceptuando terceros molares. Se toman registros de 4 superficies por diente: vestibular, lingual, mesial y distal. Los valores van de 0 a 3:

0 = ausencia de depósitos de placa 1 = presencia de placa tras pasar la sonda periodontal por el margen gingival 2 = placa visible 3 = placa abundante.

##### 2. Sangrado al Sondaje (Ainamo y Bay 1975) (152)

Se registra el sangrado al sondaje a los 10 segundos de pasar una sonda periodontal ligeramente por el surco gingival. Los valores son de 0 a 1.

0 = ausencia de sangrado e inflamación 1 = presencia de sangrado e inflamación.

El número de localizaciones positivas registradas, será luego expresado como el porcentaje de localizaciones con sangrado al sondaje.

##### 3. Profundidad de Sondaje (PS)

Es la medición de la distancia desde el margen gingival hasta el fondo de la bolsa.

##### 4. Recesión (REC)

Es la medición desde el límite amelocementario (LAC) hasta el margen gingival.

##### 5. Nivel de Inserción Clínico (NIC)

Es la medición de la distancia desde el LAC al fondo de la bolsa. Suele medirse con la suma de recesión y profundidad de sondaje (REC+PS).

### 3.2.2.2 Definición y Severidad de Periodontitis

Los pacientes fueron categorizados acorde al consenso europeo de 2005 (Tonetti 2005) (153) sobre la definición del caso con periodontitis:

- **Nivel 0:** individuos con periodonto sano: hasta 1 localización interproximal con pérdida de inserción de  $\geq 3$  mm.
- **Nivel 1:** Presencia de pérdida de inserción interproximal de  $\geq 3$  mm en  $\geq 2$  dientes no adyacentes.
- **Nivel 2:** Presencia de pérdida de inserción interproximal de  $\geq 5$  mm en el  $\geq 30\%$  de los dientes presentes.

*\*Esta definición requiere las medidas adicionales de sangrado al sondaje y profundidad de sondaje para establecer la enfermedad.*

## 3.3 Variables Secundarias

### 3.3.1 Comorbilidades asociadas

- Osteoporosis: Definición de osteoporosis y osteopenia en mujeres caucásicas postmenopáusicas según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (154):
  - Normal = Puntuación T-score igual o superior a -1,0 DE
  - Osteopenia: Puntuación T-score entre -1,0 y -2,5 DE

- Osteoporosis: Puntuación T-score menor o igual a -2,5 DE

Si mujer premenopáusica:

Normal: Si Z-score superior a -2,0 DE

Baja masa ósea para su edad: Si Z-score inferior o igual a -2,0 DE

- Diabetes mellitus: tipo I y II
- HTA: Cifras tensionales superiores a 140/90 mmHg (155)
- Dislipemia: Hipercolesterolemia pura (valor de colesterol total superior a 220 mg/dL), hipertrigliceridemia (valor superior a 160 mg/dL), hiperlipemia mixta.
- Presencia de síndrome sicca asociado:
  - Síntomas subjetivos del paciente: según preguntas validadas para sequedad oral
  - Signos xerostomía: escasa reserva sublingual, lengua seca fisurada, queilitis, candidiasis eritematosa crónica, caries.

### 3.3.2 Tratamientos concomitantes

- Esteroides
  - Dosis actual/dosis media recibida
  - Años tratamiento esteroideo

### 3.3.3 Variables de respuesta al tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)

- FAMEs
  - Actual
  - N° FAMEs previos
  - Motivo de suspensión (intolerancia/comorbilidades, ineficacia, remisión)
- Terapia biológica

- Actual
- N° FAMEb previos
- Motivo de suspensión (intolerancia/comorbilidades, ineficacia, remisión, reacción infusional)



Se incluyeron pacientes diagnosticados de AR en seguimiento en el Servicio de Reumatología del CHUC (consultas externas, Hospital de Día y CAEs adscritos) que cumplieran los criterios de inclusión descritos anteriormente y que manifestasen su voluntad de participación tras información verbal y firma del consentimiento informado. Se incluyeron igualmente los pacientes controles con artrosis o patología de partes blandas que acudieron a consulta en orden secuencial, que cumplieran los criterios de inclusión, y que manifestaron su voluntad de participar tras la información verbal y firma del consentimiento informado.

Los pacientes seleccionados durante el *screening* médico se les realizó una exploración bucodental (*screening* periodontal) para evaluar si cumplían con los criterios de inclusión periodontales antes mencionados.

A todos los pacientes, tanto casos como controles, se evaluaron las variables antropométricas, sociodemográficas, incluyendo la escala de Graffar para su estratificación social, y las comorbilidades asociadas que fueron la presencia de diabetes, dislipemia (niveles de colesterol y triglicéridos, tratamiento recibido), HTA (terapia actual), cardiopatía isquémica tipo infarto de miocardio y osteoporosis. Los parámetros analítico-inmunológicos que se consideraron, además, en el grupo de pacientes con Artritis Reumatoide fueron la VSG, PCR, FR y ACCP con sus respectivas titulaciones. Estos datos clínicos y de laboratorio fueron obtenidos de sus respectivas historias clínicas (historia electrónica SAP).

Por otra parte, la exploración oral y periodontal se realizó a todos los pacientes en un único centro dental (Cínica Dental Dr. Garnier, S/C. de Tenerife), realizada por 4 odontólogos y una higienista dental.

### 1. Valoración de la actividad en la Artritis Reumatoide.

A todos los paciente con AR se les realizó una valoración clínica el día de la exploración periodontal dentro de la práctica médica habitual de seguimiento de dichos pacientes, que consiste en una exploración del número de articulaciones tumefactas (NAT), número de articulaciones dolorosas (NAD) (rango 0 – 28 articulaciones), escala analógica visual del 0 al 10 cm para valoración global de actividad de la enfermedad por el paciente en la última semana (EGAP) y por el médico (EGAM), y el cuestionario de salud física (HAQ) (156).

Se valoraron los parámetros analíticos de actividad de la AR, más recientes en relación a la fecha del examen bucodental, como velocidad de sedimentación globular (VSG) (valores normales <25 mm/h en las mujeres y <15 mm/h en varones; 30 y 20, respectivamente si personas > 50 años) y PCR (normal, valores inferiores a 3 mg/L), así como FR (se define positivo cuando el valor es superior a 30 UI/mL). Los rangos de la titulación de FR fueron positivo bajo (30- 90), moderado (entre 90 y 300) y alto (>300). La determinación de PCR y FR en suero se realizó mediante ensayo inmunoturbidimétrico (cobas® 8000 modular analyzer series. Roche Diagnostics USA) .

La determinación de ACPAs en suero se realizó mediante ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) para la detección y semicuantificación de un anticuerpo IgG contra péptidos citrulinados de 2ª generación (anti-CCP2) ( Immunoscan CCPlus® test kit. Eurodiagnostica ). Se consideró positivo un valor superior a 25 y el título de ACPA se estratificó en positivo bajo (25 – 75), moderado (entre 75 y 300) y alto (>300).

A cada paciente se le determinó el índice de actividad de la AR por medio de los tres índices combinados establecidos, DAS28 (VSG), DAS28 (PCR) (157), y SDAI (158), y fue categorizado al nivel de actividad determinado por los mismos: remisión, baja, moderada y alta actividad (ver Anexo III). En caso de discordancia de nivel de actividad entre los diferentes índices, se clasificó en el nivel de actividad similar en, al menos, dos índices.

Los pacientes seleccionados fueron categorizados también por tiempo de evolución de la enfermedad (precoz o establecida), además de por el grado de actividad de la enfermedad.

Los tratamientos recibidos por los pacientes, tanto FAMEs como la terapia biológica, fueron analizados y valorado su respuesta, según los criterios de respuesta EULAR (159), así como los motivos de suspensión. Además, se analizaron las manifestaciones extraarticulares que presentaban dichos pacientes agrupadas en presencia de nódulos reumatoides, neumopatía y afectación pleural, patología inflamatoria ocular, neuropatía, vasculitis y síndrome de Sjögren asociado.

Se cuantificó también la Densidad Mineral Ósea ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) mediante absorciometría de Rayos X de doble energía (DXA) con un densitómetro LUNAR (GE HealthCare) en columna lumbar y tercio proximal de fémur, utilizando una base de datos española.

## 2. Exploración Bucal

Se realizó un examen oral y periodontal completo por odontólogos que desconocían el diagnóstico y/o el grado de actividad de la enfermedad reumatológica. Previamente se realizó una prueba para determinar la variabilidad inter-examinador e intra-examinador, de modo que se realizó una exploración periodontal por dos periodoncistas a 4 controles, asignados de forma voluntaria, realizada en 2 sesiones a primera hora de la mañana y a última de la tarde, y se obtuvo una reproducibilidad intraexaminador del 82% y una reproducibilidad inter-examinador del 75%.

Se tomaron registros a boca completa de profundidad de sondaje y nivel de inserción clínico en 6 localizaciones por diente, excluyendo a los terceros molares e implantes dentales mediante la utilización de una sonda periodontal UNC-15(milimetrada). Se realizó también una serie radiológica periapical completa, como procedimiento estándar de valoración del hueso de soporte periodontal en la clínica odontológica utilizando radiografía digital fósforo (VistaScan Dürr Dental).

Los pacientes fueron definidos como casos de periodontitis según el consenso europeo de 2005 descrito anteriormente (18).

Se le dio al paciente un pequeño informe sobre existencia o no de Periodontitis y el grado de la misma, pero NO se realizó ningún tratamiento conservador o invasivo de su patología periodontal.

### 3. Análisis Estadístico

Se determinaron las medias  $\pm$  desviaciones estándar (DS) de las variables continuas, y frecuencias de las variables demográficas (edad, sexo) y aspectos clínicos (IMC, diabetes, dislipemia, IAM, HTA, osteoporosis), así como del consumo de tabaco, clasificando los pacientes en fumadores, no fumadores o ex-fumadores. Por otro lado, se determinaron medias  $\pm$  DS, la distribución de frecuencias, e intervalos de confianza (IC) de  $n^\circ$  y % de bolsas  $\geq 5$ mm, así como de niveles 1 y 2 de acuerdo con la clasificación de Tonetti y Claffey (153) en pacientes con AR y en controles con patología articular no inflamatoria. La asociación entre AR (variable resultado) y Periodontitis se evaluó a través de un análisis bivalente. Se estudió la relación de la variable resultado con otras características clínicas de interés como ACPA positivos y negativos, seropositividad o no del FR, osteoporosis, manifestaciones extraarticulares, estratificación de los pacientes según el tiempo de evolución, con la existencia o no de Periodontitis, y de sus niveles. Para todas estas asociaciones se han calculado Odds Ratio (OR).

Primero se evaluó toda la muestra, 187 casos y 157 controles, y luego solamente en aquellos pacientes AR con niveles 2 y 3 (niveles moderados y altos de severidad de enfermedad) y niveles 2 de periodontitis (niveles moderado-avanzados y avanzados de periodontitis). Esta selección fue realizada, por una parte, en base a los objetivos de nuestro estudio que comprometía fundamentalmente a los pacientes con AR con alta actividad clínico-biológica y, por otra, por el diferente valor cualitativo y pronóstico de la Periodontitis severa. Por último, teniendo en cuenta el tratamiento de la AR, con 1 ó con más de un FAME y con terapia biológica, se realizó el cálculo de distribución de frecuencias de pacientes AR en función del tipo de tratamiento, valorando, además, el grado de actividad y tiempo de evolución en relación a los niveles de periodontitis. Se determinaron también medias  $\pm$  DS, distribución de frecuencias, e intervalos de confianza (IC) al 95% de  $n^\circ$  y % de bolsas  $\geq$  en función del tratamiento que recibían. Se realizaron pruebas T-student para comparación de medias (se empleó el test de Kruskal-Wallis para variables continuas en las que no se pudo asumir normalidad), Chi-cuadrado para variables cualitativas y el test de ANOVA se utilizó para la comparación

de proporciones en variables con tres o más categorías. Se realizó el análisis con el paquete estadístico Stata versión 13.1.

## **RESULTADOS**

---

1. Características antropométricas, socio-demográficas y médicas incluyendo salud periodontal de casos (AR) y controles (no-AR)

Se seleccionaron 344 pacientes, 187 diagnosticados de AR (casos) y 157 controles afectados de patología articular no inflamatoria, que cumplían los criterios de inclusión. En la tabla 1 se muestran las características basales antropométricas, socio-demográficas y médicas de los pacientes. En relación a las variables antropométricas, ambos grupos eran comparables en edad  $54.4 \pm 10.8$  (casos) vs  $55.54 \pm 23.7$  (controles) e IMC  $27.8 \pm 4.7$  (casos) vs  $27.8 \pm 4.6$  (controles). Sin embargo, se encontraron diferencias en la distribución por sexo entre ambas poblaciones. Aunque en la participación global del estudio hubo predominio de mujeres con un cociente 2,6/1, en el grupo control el porcentaje de hombres era significativamente mayor que en el de las AR [mujer 78,61.1%, varón 21,39% (casos) vs mujer 64,33%, varón 35,67% (controles);  $p=0.003$ ].

También se encontraron diferencias en otras variables sociodemográficas, como en la estratificación socioeconómica (índice Graffar) entre las dos poblaciones de interés, y en hábitos de salud como tabaquismo y realización de limpieza dental anual. Respecto al índice Graffar, estratificación basada fundamentalmente en la valoración ponderal del nivel de instrucción y cualificación de empleo, los pacientes con AR mostraron una mayor categorización en pobreza relativa (33,69% vs 17,83%) y pobreza crítica (4,28% vs 0,0%) respecto a controles, mientras que la población control mostró predominio de nivel alto (15,92% vs 6,95%) y de nivel medio (30,57% vs 18,18%) ( $p<0.001$ ). No hubo diferencias en la estratificación de nivel bajo entre ambos grupos; tampoco, en el nivel de estrés. Se encontraron diferencias en relación al hábito tabáquico actual e historia de tabaquismo, que fue superior en el grupo de AR que en el grupo de patología articular no inflamatoria (19,25% vs 8,92% y 24,6% vs 11,46%, respectivamente,  $p<0.001$ ). Otro hábito de salud como es la realización de una limpieza dental anual, fue algo superior en la población control respecto al grupo de pacientes con AR (57,32% vs 43,01%,  $p=0.008$ ).

En relación a las comorbilidades, no se observaron diferencias entre las dos poblaciones respecto a la presencia de diabetes, enfermedad cardiovascular, incluyendo tanto HTA como cardiopatía isquémica. Sí mostró cierta diferencia la prevalencia de dislipemia en ambos grupos (53,48% (AR) vs 45,22% (controles)), y, sobre todo, el perfil lipídico, con marcado predominio de pacientes con hipertrigliceridemia e hiperlipemia mixta en el grupo de AR en relación a los controles (14,97 vs 5,1;  $p < 0.001$ ). No obstante, todos los pacientes recibían tratamiento específico para cada patología. Otra comorbilidad que presentó diferencia relevante entre ambos grupos fue la osteoporosis, con una prevalencia de 23,45% en los pacientes con AR en relación al 7,8% de pacientes con patología articular no inflamatoria ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 1.** Características antropométricas, sociodemográficas y comorbilidades en la población total (AR y controles)

	AR N	Controles			Total		
		%	N	%	N	%	p
Sexo							
Mujer	147	78,61	101	64,33	248	72,09	
Hombre	40	21,39	56	35,67	96	27,91	0,003
Edad M(SD)	54.4 (10.8)		55.5 (23.7)		54.9 (17.9)		
Raza							
Caucásica	182	97,33	152	96,81	334	97,1	
Hispana	4	2,14	1	0,64	5	1,45	
Negra	1	0,53	3	1,91	4	1,16	
Asiática	0	0	1	0,64	1	0,29	0,276
Graffar							
Alta	13	6,95	25	15,92	38	11,05	
Media	34	18,18	48	30,57	82	23,84	
Baja	68	36,36	55	35,03	123	35,76	
Pobreza relativa	63	33,69	28	17,83	91	26,45	
Pobreza crítica	8	4,28	0	0	8	2,33	<0.001
Limpieza dental anual	80	43,01	90	57,32	170	49,56	0.008
OP							
No	64	44,14	113	80,14	177	61,89	
Osteopenia	47	32,41	16	11,35	63	22,03	
Osteoporosis	34	23,45	11	7,8	45	15,73	<0.001
Tabaquismo							
Nunca	105	56,15	125	79,62	230	66,86	
Actual	36	19,25	14	8,92	50	14,53	
En el pasado	46	24,6	18	11,46	64	18,6	<0.001
Alto nivel de estrés	50	27,03	46	29,30	96	28,07	0.641
Diabetes	23	12,3	13	8,33	36	10,5	0,233
Tipo I	4	2,14	1	0,64	5	1,45	
Esteroides/ Tipo II	19	10,16	12	7,64	31	9,01	0,354
Dislipemia	100	53,48	71	45,22	171	49,71	
Hipercolesterolemia	51	27,27	56	35,67	107	31,1	
Hipertrigliceridemia	21	11,23	7	4,46	28	8,14	
Hiperlipemia mixta	28	14,97	8	5,1	36	10,47	0,001
HTA	58	31,02	35	22,29	93	27,03	0,07
IAM	8	4,28	3	1,92	11	3,21	0,218
IMC M(SD)		27.8 (4.7)	27.9 (4.4)		27.8(4.6)		0.789
Categorías IMC							
DELGADEZ: <18.50	2	1,07	0	0	2	0,58	
NORMAL: 18.5-24.99	52	27,81	47	30,13	99	28,86	
SOBREPESO: 25-29.99	79	42,25	71	45,51	150	43,73	
OBESIDAD I: 30-34.99	46	24,6	28	17,95	74	21,57	
OBESIDAD II: 35-40.00	7	3,74	7	4,49	14	4,08	
OBESIDAD MÓRBIDA: > 40	1	0,53	3	1,92	4	1,17	0,38

AR: Artritis Reumatoide; HTA: hipertensión arterial; IAM: cardiopatía isquémica tipo infarto miocardio; IMC: índice de masa corporal

En la tabla 2 se muestra la prevalencia y distribución de los niveles de Periodontitis en pacientes con AR y en la tabla 3, la de los pacientes con patología articular no inflamatoria (Ver anexo I).

La mayoría de pacientes con AR (98,38%) presentaron Periodontitis en sus diferentes niveles de severidad, frente al 66,24% del grupo control; sólo 5 pacientes con AR no tenían Periodontitis, frente al 33,7% de pacientes en grupo control considerados sanos desde el punto de vista periodontal.

El análisis de los hallazgos periodontales observados en la población global participante en el estudio, 187 pacientes con AR y 157 controles, se muestra en la tabla 4. El 83,14 % de toda la población de pacientes incluidos presentaron Periodontitis, con un predominio de la leve (53,2%) frente a la severa (29,94%) de modo global. El interés de esta tabla reside en mostrar las diferencias entre ambas poblaciones en la distribución de la variable que mide el nivel de desarrollo y gravedad de la enfermedad periodontal. Así, un 44,92% de pacientes con AR presentaron un nivel 2 de Periodontitis (N2 T) o severo, frente a un 12,1% en el caso de los controles ( $P < 0.001$ ); en cambio, no se observan diferencias significativas en el nivel 1 (N1 T) o de Periodontitis leve entre casos (52,4%) y controles (54,1%).

El grado de asociación entre la Periodontitis (exposición) y la AR se describe en la tabla 5 (ver Anexo I) que demuestra un significativo grado de asociación, con una OR de 18.55 (IC 95% 7.187983-47.87191), estadísticamente significativo ( $p=0.000$ ), que se mantiene tras ajustar por posibles factores de confusión como edad, sexo, raza, IMC, tabaquismo, estratificación socioeconómica de Graffar, nivel de estrés, limpieza dental anual, diabetes, dislipemia, HTA, IAM y osteoporosis, con una OR ajustada de  $16,24841 \pm 9,294899$  (IC95% 5,295187-49,85865).

**Tabla 4.** Prevalencia de Periodontitis en pacientes con Artritis Reumatoide y en controles.

	AR N	Controles			Total		
		%	N	%	N	%	p
<b>Sexo</b>							
Mujer	147	78,61	101	64,33	248	72,09	
Hombre	40	21,39	56	35,67	96	27,91	0,003
<b>Edad M(SD)</b>	54.4 (10.8)		55.5 (23.7)		54.9 (17.9)		
<b>EP</b>							
No	5	2,67	53	33,76	58	16,86	
Nivel 1 T	98	52,41	85	54,14	183	53,2	
Nivel 2 T	84	44,92	19	12,1	103	29,94	<0.001

Nivel 1 T: nivel 1 de periodontitis de Tonetti; Nivel 2 T: nivel 2 de periodontitis de Tonetti; AR: Artritis Reumatoide

## 2. Características de la población con Artritis Reumatoide incluida en el estudio

La tabla 6 describe los parámetros analítico-inmunológicos, de tratamiento y comorbilidad de los pacientes con AR incluidos en el estudio. Este grupo incluye a 187 pacientes, 147 (78,61%) mujeres y 40 (21,39%) varones, y un tiempo medio de duración de la enfermedad de  $8.88 \pm 7.32$  años. Respecto al tiempo de evolución de la enfermedad, 152 pacientes (81,28%) tenían una AR evolucionada o tardía ( $\geq 2$  años) y 35 pacientes (18,72%) fueron categorizados como AR precoz ( $< 2$  años).

En relación a los autoanticuerpos, 138 pacientes (74,19%) eran FR positivo. Entre ellos, el 36,84% tenían títulos bajos ( $\leq 90$ ); el 42,11%, títulos moderados (entre 90 y 300), y en el 21,05% títulos altos (superior a 300). Se detectaron ACCP en 114 pacientes (67,86%); estos niveles fueron a título bajo ( $\leq 75$ ) en 30 pacientes (27,7%); a título moderado (entre 75 y 300) en 43 (39,09%), y a títulos altos (superior a 300) en 37 pacientes (33,64%).

Respecto a los datos de actividad clínico-biológicos, la VSG era de  $26,03 \pm 16,81$  mm/h, la PCR de  $5,14 \pm 7$ , los índices de actividad DAS 28 (VSG)  $3,81 \pm 1,31$ , DAS 28 (PCR)  $3,18 \pm 1,18$ , y SDAI  $14,49 \pm 10,74$ . Como resultado de la combinación de estos datos, la categorización de los pacientes según actividad de la AR fue: remisión, 39 pacientes (20,86%); nivel bajo de actividad, 45 pacientes (24,06%); nivel moderado de actividad, 85 pacientes (45,45%); nivel de alta actividad, 18 pacientes (9,63%).

El cuestionario de discapacidad HAQ mostró un valor medio de  $0.76 \pm 0.62$ , con una mediana p50 [p25-p75] de  $0.625 [0.25-1.25]$  que refleja un valor relativamente bajo de discapacidad funcional.

Del total de pacientes, sólo 10 (5,35%) no recibían tratamiento específico para la AR en la actualidad. El grupo mayoritario correspondía al de los pacientes que recibían tratamiento en monoterapia con un FAME con un 52,94% (99/187 pacientes), principalmente metotrexato (MTX) (79,14%) y Leflunomida (LFN) (18,72%) y sólo 1 paciente con sulfasalacina. El 12,3 % (23 pacientes) estaba con 2 ó más FAME, predominando la combinación MTX + LFN (9,6%); triple terapia con MTX, sulfasalacina e hidroxicloroquina (1,07%), y sulfasalacina con hidroxicloroquina (1,07%). Los 56 pacientes restantes (29,95%) estaban en tratamiento con terapia biológica: antagonistas de TNF- $\alpha$  o del receptor soluble de TNF- $\alpha$  (19,77%), antagonistas del receptor de IL-6 (TCZ), (6,95%), modulador selectivo de la coestimulación de células T, (abatacept) (ABT) (1,07%), o con un anticuerpo monoclonal quimérico anti linfocito B CD20+ (RTX), (2,67%) de los pacientes incluidos en el estudio.

El 47,06% de los pacientes con AR recibía esteroides, con una dosis media diaria de prednisona de  $5,47 \pm 4.59$  mg, durante un tiempo medio de  $3.79 \pm 5.09$  años (mediana p50 [p25-p75]  $2.00 [0.16-5.42]$ ). La dosis era baja (inferior a 7,5 mg/d) en el 73,86%, moderada (7,5 -20 mg/d) en el 25% de los paciente, y sólo un paciente tomaba prednisona a dosis superiores a 20 mg/d.

**Tabla 6.** Características clínicas, actividad de la enfermedad y tratamiento de los pacientes con AR

	AR N	%
Sexo		
Mujer	147	78,61
Hombre	40	21,39
Edad M(SD)	54.4 (10.8)	
IMC M(SD)	27.8 (4.7)	
Tiempo evol. M(SD) años	8.88 (7.32)	
AR precoz	35	18,72
AR establecida	152	81,28
Factor Reumatoide		
Seronegativa	48	25,81
Seropositiva	138	74,19
Título FR		
BAJO ( $\leq 90$ )	49	36,84
MODERADO (91-300)	56	42,11
ALTO ( $>300$ )	28	21,05
ACPA		
Negativo	54	32,14
Positivo	114	67,86
Título ACPA		
BAJO ( $\leq 75$ )	30	27,27
MODERADO (76-300)	43	39,09
ALTO ( $> 300$ )	37	33,64
NIVEL ACTIVIDAD		
VSG M(SD)	26.03(16.81)	
PCR M(SD)	5.14(7.00)	
DAS 28(VSG) M(SD)	3.81(1.31)	
DAS28(PCR) M(SD)	3.18(1.18)	
SDAI m(SD)	14.49(10.74)	
CATEGORIZACIÓN ACTIVIDAD		
Remisión	39	20,86
Baja	45	24,06
Moderada	85	45,45
Alta	18	9,63
HAQ	0.760 (0.62)	
p50 [p25-p75]	0.625[0.25-1.25]	

**Tabla. 6.** Características clínicas, actividad clínica y tratamiento de los pacientes con AR (Continuación)

	AR N	%
<b>CORTICOTERAPIA ASOCIADA</b>		
Sin corticoides	99	52,94
Con corticoides	88	47,06
Dosis actual GC M(SD)	2.85 (4.24)	
BAJA <7.5	65	73,86
MODERADA 7.5-20	22	25
ALTA > 20	1	1,14
Dosis media GC M(SD) recibida	5.47 (4.59)	
Años corticoterapia		
M(DS)	3.79 (5.09)	
p50 [p25-p75]	2.00[0.16-5.42]	
<b>GRUPO TTO AR</b>		
Sin TTO	10	5,35
FAME	99	52,94
≥2 FAME	22	11,76
T. Biológica	56	29,95
Osteoporosis		
No	64	44,14
Osteopenia	47	32,41
Osteoporosis	34	23,45
AR: Artritis Reumatoide; IMC: índice de masa corporal; ACPA: anticuerpos antipéptidos citrulinados;		
VSG: Velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; DAS 28 (VSG): Disease Activity Score		
28 articulaciones con VSG ; DAS 28 (PCR): Disease Activity Score 28 articulaciones con PCR;		
SDAI: Simplified Disease Activity Index; HAQ: Health Assessment Questionnaire; GC: glucocorticoides;		
FAME: fármaco modulador de la actividad de la enfermedad.		

Respecto a la Periodontitis, la tabla 7 muestra las características clínicas, los factores antropométricos, socio-demográficos, comorbilidades o hábitos de salud del grupo de pacientes con AR que podrían influenciar en la presencia de Periodontitis, no asociados a la actividad de la enfermedad de base, así como el grado de discapacidad funcional de la población a estudio.

**Tabla 7.** Factores antropométricos, socio-demográficos y clínicos con influencia en la expresión de Periodontitis en los pacientes con Artritis Reumatoide

	AR N	%	Media(SD)	p50 [p25-p75]
Sexo				
Mujer	147	78,61		
Hombre	40	21,39		
Edad			54.4 (10.8)	
IMC			27.8 (4.7)	27.24 [24.61-31.02]
Tabaquismo				
Nunca	105	56,15		
Actual	36	19,25		
En el pasado	46	24,6		
Escala Graffar				
Alta	13	6,95		
Media	34	18,18		
Baja	68	36,36		
Pobreza relativa	63	33,69		
Pobreza crítica	8	4,28		
Limpieza dental anual	80	43,01		
Diabetes	23	12,3		
Dislipemia	100	53,47		
Hipercolesterolemia	51	27,27		
Hipertgc	21	11,23		
Mixta	28	14,97		
HTA	58	31,02		
IAM	8	4,28		
Osteoporosis				
Osteopenia	47	32,41		
Osteoporosis	34	23,45		
HAQ			0.76(0.62)	0.625 [0.25-1.25]

AR: Artritis Reumatoide; IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial;

IAM: cardiopatía isquémica tipo IAM; HAQ: Health Assessment Questionnaire

### 3. Actividad de la Artritis Reumatoide y Periodontitis

Al analizar la distribución de los niveles de severidad de la Periodontitis en función de la actividad global de la enfermedad reumática (remisión, baja, moderada, alta), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los niveles de Periodontitis según la actividad global de la patología reumatológica (tabla 8). Se observó una asociación entre nivel de afectación periodontal severa (N2 T) con actividad moderada - alta de la AR.

Esta asociación fue más significativa cuando se compararon de modo grupal entre categorías de afectación periodontal y de actividad de la AR, dado que la mayoría de los pacientes con AR mostraban algún nivel de Periodontitis (tabla 9). Al analizar un grupo de pacientes con AR sin enfermedad periodontal o con un desarrollo leve de la enfermedad (N1 T) y otro, con periodontitis severa (N2 T), en relación a pacientes con un grado de actividad bajo de la enfermedad reumática (remisión/ baja actividad) y a otro grupo con actividad elevada (moderada/ alta), se encontró que 58 pacientes (69,05%) con actividad global de la AR moderada/alta presentaban un N2 T de Periodontitis (periodontitis moderada-avanzada y avanzada) frente a 26 pacientes (30,95%) con nivel N2 T y actividad global de la AR en remisión/baja ( $p < 0,001$ ).

Se encontró un grado de asociación entre la variable nivel 2 de periodontitis (exposición) y niveles de actividad moderada-alta de la AR con una OR de  $57.64908 \pm 37.40362$  (IC 95% 16.16291- 205.6199), que se mantiene e, incluso, aumenta al corregir por los posibles factores de confusión expuestos con anterioridad, sobre todo por la variable sexo. Esta fuerte asociación, aunque muy significativa, muestra, no obstante, unos intervalos de confianza excesivamente amplios. Cuando analizamos el riesgo de desarrollar Periodontitis severa en los pacientes de AR con actividad moderada/alta de la enfermedad (exposición) se mantiene esta marcada asociación con una OR de 9.38 (IC95 5.10-17.26), teniendo en cuenta los mismos factores de confusión.

Estos resultados apuntan, por tanto, a una relación independiente entre Periodontitis severa y AR en los pacientes con alta actividad clínica.

**Tabla 8.** Descripción de los niveles de Periodontitis según grado de actividad de la Artritis Reumatoide

Actividad global AR	No Nº	Enfermedad periodontal							
		nivel 1 T			nivel 2 T		Total		
		%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	p
Remisión	1	20	26	26,53	11	13,1	38	20,32	
Baja	1	20	29	29,59	15	17,86	45	24,06	
Moderada	2	40	38	38,78	45	53,57	85	45,45	
Alta	1	20	5	5,1	13	15,48	19	10,16	
Total	5	100	98	100	84	100	187	100	0,028

Nivel 1 T: nivel 1 de periodontitis de Tonetti; Nivel 2 T: nivel 2 de periodontitis de Tonetti; AR: Artritis Reumatoide

**Tabla 9.** Distribución grupal de los niveles de severidad de Periodontitis según grado actividad global de la Artritis Reumatoide

Actividad global AR	Nivel de Periodontitis						
	Nivel 1/No		Nivel 2		Total		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	p
Actividad global grupal							
Remisión/baja	57	55,34	26	30,95	83	44,39	
Moderada/alta	46	44,66	58	69,05	104	55,61	0,001

Nivel 1 T: nivel 1 de periodontitis de Tonetti; Nivel 2 T: nivel 2 de periodontitis de Tonetti; AR: Artritis Reumatoide

El tabaquismo es uno de los principales factores que influyen en la enfermedad periodontal. El vínculo del tabaquismo en la manifestación de Periodontitis en los pacientes con Artritis Reumatoide se muestra en la tabla 10.

**Tabla 10.** Asociación entre tabaquismo y Periodontitis en pacientes con Artritis Reumatoide

Periodontitis	Odds Ratio	Std. Err.	z	P>z	[95% Conf.	Interval]
Tabaquismo						
Fumador	2,275	0,8947154	2,09	0,037	1,052494	4,917487
Exfumador	1,625	0,5798795	1,36	0,174	0,8074266	3,270421
_cons	0,6153846	0,1236672	-2,42	0,016	0,4150399	0,9124382

Se observa un "gradiente" de riesgo en relación a la exposición pasada o actual al tabaco, de modo que, aunque no sea significativo, los exfumadores tendrían un riesgo mayor que los no fumadores y, de la misma manera, los fumadores activos tienen un riesgo significativo aún mayor, con una OR de 2,275 (IC 95% 1,052494 - 4,917487).



Figura 13

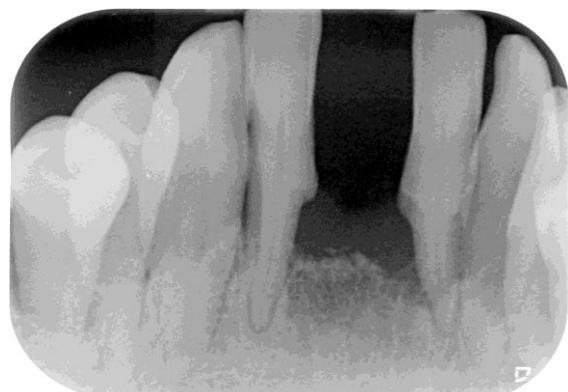


Figura 14

**Figuras 13 y 14.** Varón, 55,2 años, afecto de Artritis Reumatoide con moderada actividad y Periodontitis Crónica avanzada (nivel 2 Tonetti). Se observa zonas edéntulas, abundante cálculo, y retracciones gingivales



Figuras 15,16



**Figuras 15 y 16.** Presencia de cálculo supra y subgingival con pérdida de soporte ósea severa, más marcada en incisivos inferiores, y pérdida dentaria..

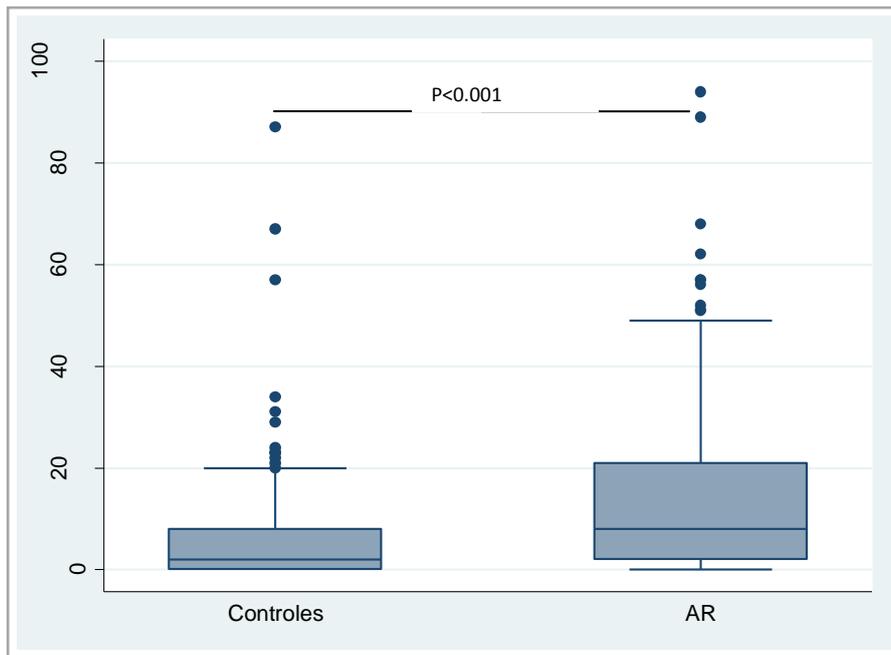
#### 4. Parámetros periodontales en la población con Artritis Reumatoide

En la tabla 11 se describen los hallazgos en los índices periodontales estudiados, es decir, índice de placa, profundidad de sondaje o bolsas igual o superior a 5mm, índice de sangrado, expresado tanto en número (nº) de localizaciones con hallazgos positivos, como en porcentaje (%) respecto al número total de localizaciones dentales exploradas. Se observa una mayor afectación paramétrica generalizada en el grupo de pacientes con AR que en el grupo control, de forma significativa. La frecuencia del nº de bolsas y su porcentaje es mayor en pacientes con AR (nº de bolsas  $\geq 5\text{mm}$   $14.60 \pm 17.03$ ; % de bolsas  $\geq 5\text{mm}$   $12 \pm 0.14$ ) respecto a controles (nº de bolsas  $\geq 5\text{mm}$   $6.37 \pm 11.50$ ; % de bolsas  $\geq 5\text{mm}$   $5 \pm 0.08$ ) ( $p < 0.001$ ). En las figuras 16 y 17 se observan de modo gráfico en diagramas de cajas, las diferencias en el número y porcentaje de bolsas periodontales  $\geq 5\text{mm}$  en ambos grupos, AR y control. La profundidad de sondaje media es también superior en el grupo AR que en controles ( $3.08 \pm 0.63\text{mm}$  en AR frente a  $2.69 \pm 0.48\text{mm}$  en controles).

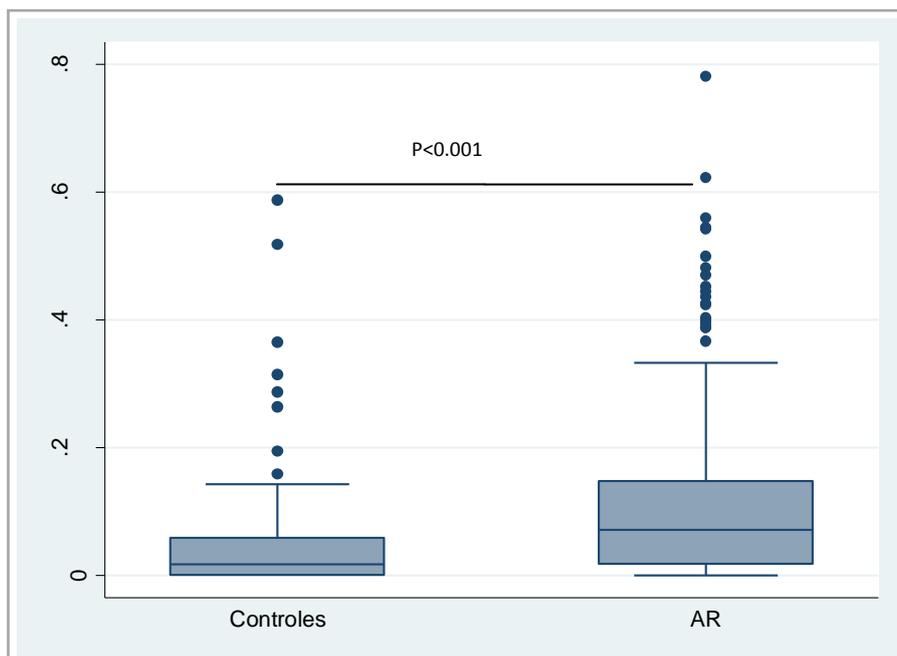
Respecto al índice medio de placa, es decir, el número de depósitos blandos y mineralizados sobre la superficie dental, fue también superior en los pacientes con AR que en controles (IP medio  $0.74 \pm 0.48$  versus  $0.56 \pm 0.40$ ,  $p < 0.001$ ). Esta medida es un reflejo del grado de higiene oral en pacientes con AR. Respecto al grado de inflamación y sangrado de encías, objetivado al realizar sondaje, expresado tanto en número como % de localizaciones dentales fue también superior en la AR que en controles (IS  $79.71 \pm 33.8$  versus  $59.57 \pm 36.55$ ; % IS 63% en AR frente a 42% en controles,  $p < 0.001$ ).

**Tabla 11.** Índices periodontales en población global de Artritis Reumatoide (casos) y población control

	Controles		AR		p
	Media (SD)	p50 [p25-p75]	Media (SD)	p50 [p25-p75]	
IP media	0.56 (0.40)	0.48 [0.28-0.70]	0.74 (0.48)	0.64 [0.38-0.99]	<0.001
Nº IP=2	10.85 (23.15)	0 [0-12]	16.13 (26.4)	0 [0-30]	0,051
% IP =2	0.08 (0.18)	0 [0-0.08]	0.12 (0.21)	0 [0-0.21]	0,042
PS media	2.69 (0.48)	2.55 [2.36-3.00]	3.08 (0.63)	2.96 [2.62-3.33]	<0.001
Nº PS=5mm	6.37 (11.50)	2 [0-8]	14.60 (17.03)	8 [2-21]	<0.001
% PS≥5mm	0.05 [0.08]	0.02 [0-0.06]	0.12 (0.14)	0.07 [0.02-0.15]	<0.001
IS	59.57 (36.55)	57 [27-79]	79.71 (33.8)	77 [55-106]	<0.001
% IS	0.42 (0.26)	0.39 [0.19-0.61]	0.63 (0.23)	0.62 [0.47-0.81]	<0.001
IP: índice de placa; Nº IP= 2: número de localizaciones dentales con índice de placa grado 2;					
%IP =2: porcentaje de localizaciones dentales con índice de placa 2 respecto al total de localizaciones dentales exploradas;					
PS: profundidad de sondaje; NºPS=5mm: número de bolsas periodontales de profundidad mayor o igual a 5mm; %PS ≥5mm:					
porcentaje de bolsas mayor o igual a 5mm respecto a las localizaciones dentales; IS: índice de sangrado;					
% IS: porcentaje de índice sangrado : porcentaje de localizaciones con sangrado al sondaje.					



**Figura 16.** Box-plot del número de bolsas  $\geq 5$ mm en controles vs AR



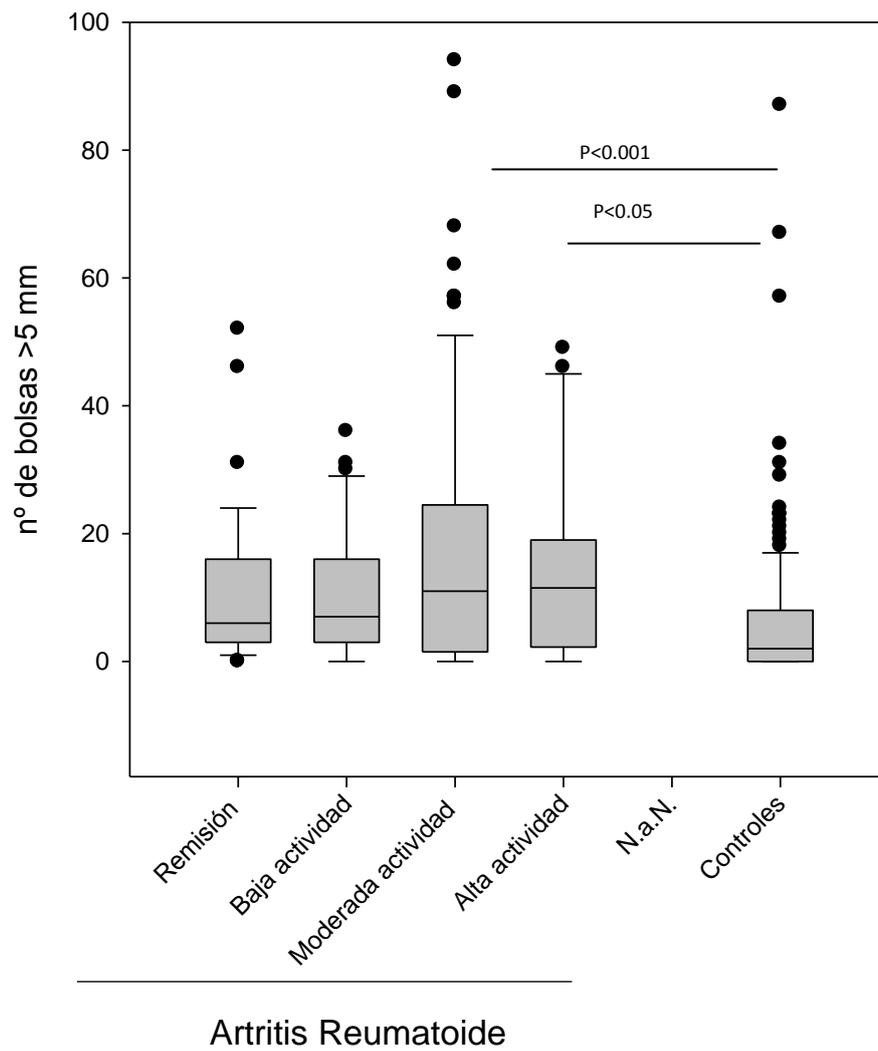
**Figura 17.** Box-plot del porcentaje de localizaciones dentales con bolsas  $\geq 5$ mm en controles vs AR. Datos box-plots: Caja central con 50% de los datos (límites 1° y 3° cuartil), mediana (línea central dentro de la caja), percentil 90° y 10° ("bigotes" de la caja), valores extremos (asteriscos).

Cuando analizamos estos parámetros periodontales en los diferentes grupos de pacientes con AR distribuidos grupalmente según el grado de actividad global de la enfermedad, es decir, grupo con remisión/baja actividad frente al grupo con moderada/alta actividad de la enfermedad, se encuentra una mayor afectación en todos estos parámetros dentales, índice medio de placa y porcentaje de localizaciones, profundidad de las bolsas, número y porcentaje de bolsas periodontales, y también en el porcentaje de localizaciones con sangrado, en los pacientes con moderada/alta actividad de la enfermedad (tabla 12). Esto queda reflejado de modo gráfico en los diagramas de caja en las figuras 18 y 19 en las que se compara también con el grupo control de pacientes sin AR. Había mayor frecuencia tanto del número como del porcentaje de bolsas periodontales  $\geq 5\text{mm}$  en el grupo de pacientes con moderada actividad ( $p < 0.001$ ) como del grupo con alta actividad ( $p < 0.05$ ) respecto a los pacientes con patología articular no inflamatoria.

Por tanto, los pacientes con mayor actividad de la AR muestran una mayor severidad de la afectación de los parámetros periodontales de modo significativo.

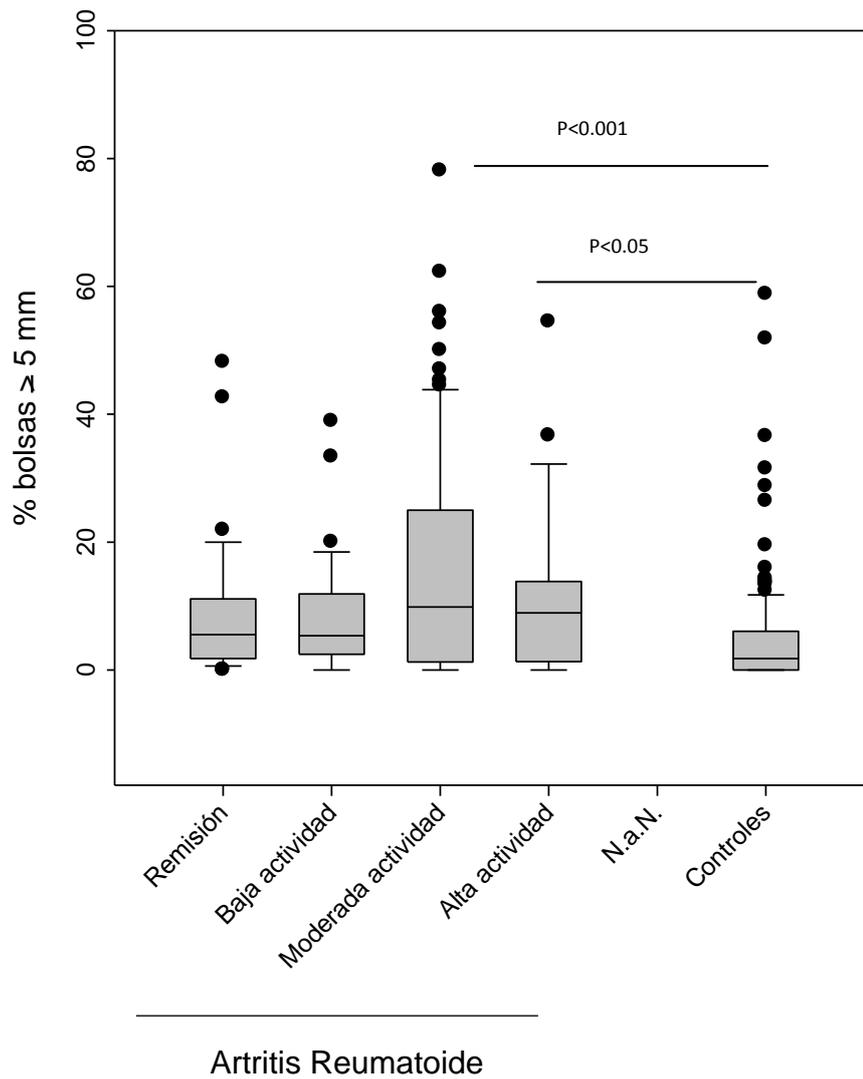
**Tabla 12.** Parámetros periodontales según nivel de actividad global grupal de la enfermedad en pacientes con Artritis Reumatoide

Actividad AR	Remisión/baja		Moderada/alta		p
	Media (SD)	p50 [p25-p75]	Media (SD)	p50 [p25-p75]	
IP media	0.59 (0.37)	0.49 [0.3-0.82]	0.86 (0.53)	0.76 [0.46-1.20]	0.001
Nº=2 IP	9.51 (16.13)	0 [0-15]	21.41 (31.44)	0 [0-40.5]	0.008
% IP =2	0.07 (0.13)	0 [0-0.10]	0.17 (0.25)	0 [0-0.31]	0.007
PS media	2.95 (0.49)	2.86 [2.64-3.23]	3.19 (0.71)	3.10 [2.63-3.56]	0.007
Nº PS=5mm	11.05 (11.33)	6 [3-16]	17.44 (20.08)	11 [2-23.5]	0.005
% PS≥5mm	0.09 (0.10)	0.05 [0.02-0.11]	0.15 (0.17)	0.10 [0.01-0.23]	0.002
IS	77.84 (32.25)	77 [54-101]	81.20 (35.07)	74.5 [56-110.5]	0.377
% IS	0.58 (0.22)	0.59 [0.42-0.76]	0.66 (0.23)	0.68 [0.50-0.86]	0.012
IP: índice de placa; Nº IP= 2: número de localizaciones dentales con índice de placa grado 2;					
%IP =2: porcentaje de localizaciones dentales con índice de placa 2 respecto al total de localizaciones dentales exploradas;					
PS: profundidad de sondaje; NºPS=5mm: número de bolsas periodontales de profundidad mayor o igual a 5mm; %PS ≥5mm: porcentaje de bolsas mayor o igual a 5mm respecto a las localizaciones dentales; IS: índice de sangrado;					
% IS: porcentaje de índice sangrado : porcentaje de localizaciones con sangrado al sondaje. AR: Artritis Reumatoide					



**Figura 18.** Box-plot de la frecuencia de número de bolsas  $\geq 5$ mm en función de la actividad de la Artritis Reumatoide y respecto a controles

Datos box-plots: Caja central con 50% de los datos (límites 1° y 3° cuartil), mediana (línea central dentro de la caja), percentil 90° y 10° ("bigotes" de la caja), valores extremos (asteriscos).



**Figura 19.** Box-plot del porcentaje de localizaciones dentales con bolsas  $\geq 5$ mm en función de la actividad de la Artritis Reumatoide y respecto a controles.

Datos box-plots: Caja central con 50% de los datos (límites 1º y 3º cuartil), mediana (línea central dentro de la caja), percentil 90º y 10º ("bigotes" de la caja), valores extremos (asteriscos).

### 5. Manifestaciones extraarticulares y Periodontitis

Presentaron manifestaciones extraarticulares 57 pacientes con AR (30,48%) que fueron, según frecuencia de presentación, nodulosis reumatoide en 32 pacientes (17,11%); neuropatía en 16 pacientes (8,56%), predominantemente atrapamiento del nervio mediano uni o bilateral y un caso de polineuropatía sensitivo-motora; enfermedad pulmonar intersticial difusa en 6 pacientes (3,23%), de los cuales 5 fueron con patrón de neumonía intersticial usual (NIU), y un paciente con neumonía intersticial no específica y nodulosis pulmonar; 5 pacientes con tiroiditis autoinmune; 4 pacientes con pleuritis/derrame pleural; 4 pacientes con patología inflamatoria ocular ( 1 uveítis anterior aguda unilateral, 1 epiescleritis, 1 queratitis ulcerativa periférica (PUK) , 1 vasculitis retiniana unilateral con arteritis y periflebitis; 2 pacientes con vasculitis cutánea de pequeños vasos.

La presencia de manifestaciones extraarticulares según el grado de Periodontitis se muestra en la tabla 13.

**Tabla 13.** Manifestaciones extraarticulares de la Artritis Reumatoide y nivel de enfermedad periodontal

Clínica extraarticular	Periodontitis					
	Nivel 1T/No		Nivel 2T		Total	
	Nº	%	Nº	%	%	P
Manifestaciones extraarticulares	28	27,18	29	34,52	30,48	0,278
Nódulo reumatoide	12	11,65	20	23,81	17,11	0,028
Enf. pulmonar intersticial	4	3,92	2	2,38	3,23	0,554
Pleuritis	0	0	4	4,76	2,14	0,025
Patología inflamatoria ocular	2	1,94	2	2,38	2,14	0,836
Vasculitis	0	0	2	2,38	1,07	0,115
Neuropatía	9	8,74	7	8,33	8,56	0,922
Nivel 1T: nivel 1 de periodontitis de Tonetti; Nivel 2 T: nivel 2 de periodontitis de Tonetti						

Si bien no se asoció la presencia de Periodontitis a la expresión ni al número de manifestaciones extraarticulares en su globalidad, sí se observó una asociación con mayor presencia de nódulos reumatoides cutáneos y pleuritis en aquellos pacientes con periodontitis severa (nivel 2 T) (p 0,028), si bien hay que tener en cuenta que sólo fueron 4 los pacientes que cursaron con pleuritis.



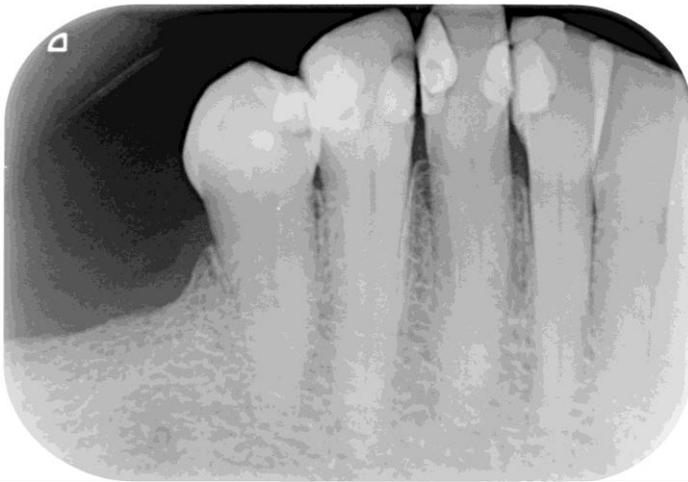
**Figura 20.** Inflamación, retracción gingival y abundante cálculo.



**Figura 21.** Nodulosis reumatoide en superficies extensoras y deformidades de manos propias de Artritis Reumatoide avanzada en la misma paciente con Periodontitis severa.



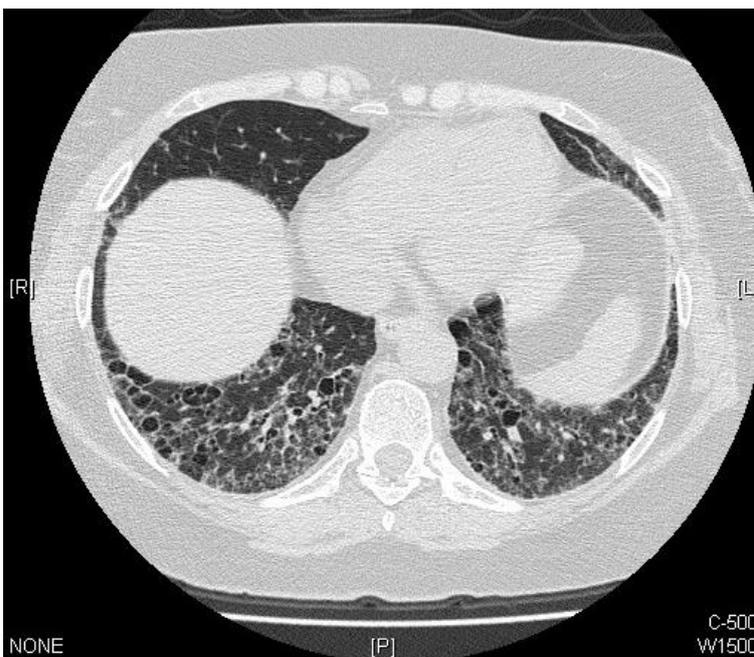
**Figura 22.** Detalle de mano reumatoide en la que se observan múltiples nódulos reumatoides, tumefacción de metacarpofalángicas y deformidad en ojal (*boutonnière*).



Estas radiografías corresponden a una paciente de 54,6 años con AR seropositiva ACCP positiva de 11 años de evolución. Ha cursado con severa daño estructural poliarticular con afectación de manos estadio III Steinbroker y con severas manifestaciones extraarticulares, entre las que destaca la neumonía intersticial tipo NIU avanzada. No mostró afectación periodontal.

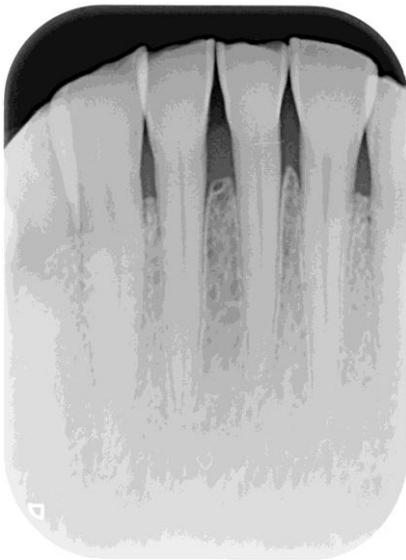


**Figura 23.** No signos de Periodontitis Crónica. Nivel 0 (Tonetti).



**Figura 24.** Rx manos estadio III Steinbroker.

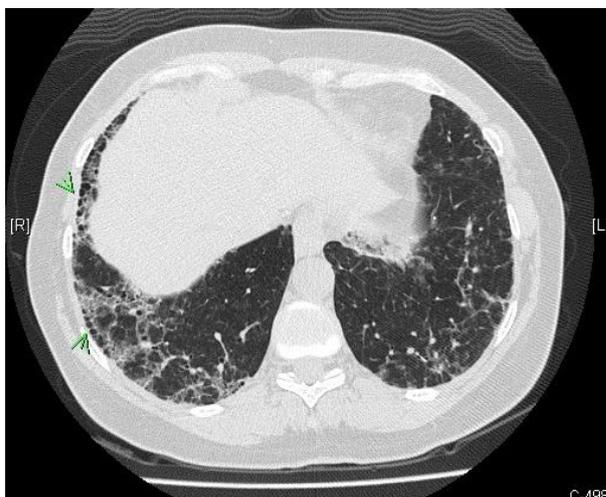
**Figura 25.** TACAR Tórax: Patrón de fibrosis moderado, fundamentalmente en campos medios y bases pulmonares con importante panalización y bronquiectasias (neumonía intersticial con patrón NIU avanzado).



**Figura 26.** Periodontitis Crónica leve - moderada en una paciente de 55,7 años con AR. Presenta pérdida de soporte óseo de grado moderado en los incisivos centrales inferiores. Nivel 1 enfermedad periodontal (Tonetti) Ha cursado sin manifestaciones extraarticulares



**Figura 27.** Periodontitis Crónica Avanzada: Pérdida de soporte óseo severa (>90%). Se detecta presencia de cálculo supra y subgingival en el control radiográfico. Presenta mayor pérdida de soporte óseo en incisivos centrales inferiores. Nivel 2 de enfermedad periodontal (Tonetti).



**Figura 28.** TACAR de tórax de una paciente de 49,4 años con AR seropositiva ACCP positiva que presenta una actividad moderada de la enfermedad y que ha desarrollado reticulación sub-pleural en campos medios y superiores pulmonares y panalización de predominio subpleural en ambos lóbulos inferiores. Presenta, además, Periodontitis Crónica Nivel 2, que se muestra en la figura 27.

## 6. Osteoporosis y Periodontitis

De los 187 pacientes valorados, 34 pacientes (23,45%) tenían osteoporosis y 47 pacientes (32,41%) tenían osteopenia, según los criterios diagnósticos densitométricos de la OMS {1994 #150}.

La tabla 14 describe la relación entre presencia de osteoporosis/osteopenia y la manifestación de Periodontitis, englobando a toda la población, tanto en pacientes con AR (n=145) como en pacientes con patología articular no inflamatoria que tuvieran realizada densitometría ósea (n=140). Se observó una asociación entre la presencia de Periodontitis severa y osteopenia/osteoporosis, de modo que los pacientes con Periodontitis nivel 2 T presentaban mayor prevalencia de osteoporosis (88% con alteraciones densitométricas óseas frente al 76,27% que no tenían dicha afectación). Del mismo modo, entre los pacientes sin Periodontitis predominó el estudio densitométrico dentro de la normalidad (23,73% vs 11,11%) ( $p=0.008$ ).

**Tabla 14.** Asociación Periodontitis y Osteoporosis

PERIODONTITIS	NO OP		OP/OSTEOPENIA		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	N	%
<b>NO</b>	42	23,73	12	11,11	54	18,95
<b>NI T/N2 T</b>	135	76,27	96	88,80	231	81,05
<b>TOTAL</b>	177	100,00	108	100,00	285	100,00
OP/osteopenia: Pacientes con osteoporosis u osteopenia; N 1 T/ NT 2: nivel 1 y 2 de periodontitis de Tonetti						
						$p=0.008$

7. Discapacidad funcional y Periodontitis

No se observó asociación entre la capacidad funcional medida por el cuestionario HAQ y la presencia de Periodontitis OR 1,000291 (IC 95%=0,999223-1,001361).

8. Niveles de ACPA y Periodontitis

Se determinó los ACPA en 168 pacientes, de los cuales el 67, 26% tenía ACCP positivos. La frecuencia de distribución de estos pacientes fue similar según el título de anticuerpos detectados, de modo que el 18,07% fue a título bajo ( $\leq 75$ ), 25,9% tenían un nivel moderado (entre 75 y 300), y 23%, a títulos elevados ( $>300$ ).

No se encontró asociación entre la presencia de Periodontitis y la positividad o no de ACPA, ni con los niveles séricos de dichos anticuerpos.

La tabla 15 describe la distribución de pacientes en función de si el paciente tiene o no Periodontitis, y si es ACPA positivo o no, que es muy homogéna, destacando el hecho de que los únicos 5 pacientes con AR que no presentaban Periodontitis, tenían ACCP positivos. La distribución según el título de ACPA y presencia de Periodontitis se muestra en la tabla 16 (ver Anexo 1).

**Tabla 15.** Presencia de anticuerpos antipéptidos citrulinados y Periodontitis

ACPA		No	nivel 1 T	nivel 2 T	Total
Negativo	N	0	31	24	55
	%	0	36,47	30,77	32,74
Positivo	N	5	54	54	113
	%	100	63,53	69,23	67,26
Total	N	5	85	78	168
	%	100	100	100	100
ACPA: anticuerpos antipéptidos citrulinados; Nivel 1 T: nivel 1 de periodontitis de Tonetti;					
Nivel 2 T: nivel 2 de periodontitis de Tonetti					
					P=0.211

Cuando se relaciona la presencia de ACPA con la severidad de los parámetros periodontales determinados, en concreto con el número de bolsas periodontales superiores a 5 mm, reflejo del grado de daño/inflamación local y reservorio de bacterias periodontopatógenas, observamos, sin embargo, una tendencia a una asociación entre tener ACPA positivo y el número de bolsas, aunque no adquiriera significación estadística, con una OR de 1,021035 (IC95% 0,9979673-1,04348) tras ajustar por edad y sexo ( tabla 17).

**Tabla 17.** OR del riesgo de presentar anticuerpos antipéptidos citrulinados según número de bolsas periodontales mayores de 5mm

ACPA	Odds Ratio	Std. Err.	z	P>z	[95% Conf.	Interval]
Nº PS > 5mm	1,02047	0,0116097	1,78	0,075	0,9979673	1,04348
ACPA	Odds Ratio	Std. Err.	z	P>z	[95% Conf.	Interval]
Nº PS > 5mm	1,021035	0,0116412	1,83	0,068	0,9984718	1,044108
sexo	0,8524449	0,3485109	-0,39	0,696	0,3825285	1,89963
edad	0,9872867	0,0160268	-0,79	0,431	0,9563692	1,019204

ACPA: anticuerpos antipéptidos citrulinados; Nº PS >5mm: número de bolsas periodontales superior a 5mm

Al analizar el título de ACPA en relación al número de bolsas periodontales superior a 5 mm, los resultados apuntan a que el riesgo de cada título aumenta a medida que se incrementa el número de bolsas. En la tabla 18 se expone este efecto “gradiente” de modo que el riesgo va aumentando según se eleva el título, con respecto a la referencia 0 (ausencia de ACPA). Las estimaciones van siendo gradualmente mayores, y para títulos elevados de ACPA (superiores a 300), se alcanza una significación menor de 0.05, con una OR de 1,02987 (IC95% 1,002501-1,057986).

**Tabla 18.** OR de riesgo de distintos títulos de ACPA para el nº de bolsas de 5mm, ajustado por edad y sexo.

Título ACPA	RRR	Std. Err.	z	P>z	[95% Conf.	Interval]
0	(base outcome)					
Títulos bajos						
Nº PS > 5mm	1,011234	0,0154458	0,73	0,465	0,9814098	1,041965
sexo	1,149478	0,6376536	0,25	0,802	0,3875351	3,409498
edad	0,9690447	0,021823	-1,4	0,163	0,9272026	1,012775
_cons	2,406361	2,895437	0,73	0,466	0,2275927	25,44269
Títulos moderados						
Nº PS > 5mm	1,024365	0,0133268	1,85	0,064	0,9985753	1,050821
1.sexo	1,252673	0,6003405	0,47	0,638	0,4896673	3,204601
edad	1,005783	0,0208918	0,28	0,781	0,9656578	1,047575
_cons	0,372333	0,4338614	-0,85	0,397	0,0379374	3,654223
Títulos altos						
NºPS > 5mm	1,02987	0,0141529	2,14	0,032	1,002501	1,057986
1.sexo	0,3765465	0,2447046	-1,5	0,133	0,1053542	1,345814
edad	0,9786068	0,0208393	-1,02	0,31	0,9386031	1,020316
_cons	1,598616	1,848186	0,41	0,685	0,1658272	15,41105
ACPA: anticuerpos antipéptidos citrulinados; Nº PS >5mm: número de bolsas periodontales superior a 5mm; OR: odd ratio.						

Dada la implicación de dos factores exógenos como son el tabaco y la Periodontitis Crónica en los procesos de citrulinación, y el factor potenciador del tabaco sobre la afectación periodontal, estudiamos la posible influencia del tabaquismo en la expresión de ACPA y Periodontitis. Los resultados se muestran en la tabla 19. Se observó un riesgo progresivo que sugiere un “efecto gradiente” para el desarrollo de Periodontitis severa con la exposición al tabaco, desde ser ex fumador (OR  $2 \pm 1,368582$  IC 95% 0,5230709 – 7,647147) a ser fumador activo (OR  $6,99 \pm 5,436498$  IC95% 1,527629 – 32,0758) (p=0.012) en los pacientes que son ACPA negativos, asociación que no se objetiva en los pacientes ACPA positivo.

**Tabla 19 .** Influencia del tabaquismo en la Periodontitis y ACPA

<b>AUSENCIA ACPA</b>						
Tabaquismo	No/Nivel 1T		Nivel 2T		Total	
Nunca	21	67,74	9	37,5	30	54,55
Fumador	3	9,68	9	37,5	12	21,82
Ex fumador	7	22,58	6	25	13	23,64
EP (riesgo de N2 T)	Odds Ratio	Std. Err.	z	P>z	[95% Conf.	Interval]
Tabaquismo (referencia no fumador)						
Ex fumador	2	1,368582	1,01	0,311	0,5230709	7,647147
Fumador	6,999995	5,436498	2,51	0,012	1,527629	32,0758
						0,029
<b>POSITIVIDAD ACPA</b>						
Tabaquismo	No/Nivel 1T		Nivel 2T		Total	
Nunca	35	59,32	25	46,3	60	53,1
Fumador	10	16,95	12	22,22	22	19,47
Ex fumador	14	23,73	17	31,48	31	27,43
						0,383
Tabaquismo	No EP		Nivel 1T y 2T		Total	
Nunca	3	60	57	52,78	60	53,1
Fumador	0	0	22	20,37	22	19,47
Ex fumador	2	40	29	26,85	31	27,43
						0,505
Nivel 1 T: nivel 1 de periodontitis de Tonetti; Nivel 2 T: nivel 2 de periodontitis de Tonetti;						
ACPA: anticuerpos antipéptidos citrulinados; EP: enfermedad periodontal						

### 9. Niveles de Factor Reumatoide y Periodontitis

No se ha encontrado asociación entre la positividad del FR y presencia de periodontitis ni entre los títulos de FR y la severidad de la enfermedad periodontal (tabla 20, ver Anexo I).

10. Evolución de la Artritis Reumatoide y Periodontitis

El tiempo medio de evolución de la AR fue  $8.88 \pm 7.32$  años. Respecto a la duración de la enfermedad, 152 pacientes (81,28%) tenían una AR establecida (>2 años de evolución) y 35 pacientes (18,72%) fueron categorizados como AR precoz (<2 años de evolución). De los 5 pacientes con AR que no presentaban enfermedad periodontal, 1 correspondía al grupo de AR precoz.

Al analizar la presencia y gravedad de la Periodontitis de los pacientes tras su estratificación en AR de inicio y AR establecida, se observó diferencia en la distribución de la severidad de la Periodontitis intragrupo, siendo más prevalente el nivel N2 T en los pacientes con AR de menos de 2 años de evolución (tabla 21). De los pacientes con AR precoz, 14 (40%) tenían un nivel leve de Periodontitis (N1 T) y 21 (60%) tenían un nivel severo de afectación periodontal. En cambio, los pacientes con AR evolucionada mostraron mayor proporción de pacientes con nivel N1 T (58,55%) que con nivel 2 T o de mayor severidad (41,45%) (  $p=0.043$ ).

**Tabla 21.** Expresión de la Periodontitis según duración de la enfermedad

EP	AR inicio Nº	AR %	establecida Nº	%
N 1 T/No	14	40	89	58,55
N 2 T	21	60	63	41,45
Total	35	100	152	100,00
Nivel 1 T: nivel 1 de periodontitis de Tonetti; Nivel 2 T: nivel 2 de periodontitis de Tonetti				P=0.043

Valorando a todos los pacientes con moderada - severa afectación periodontal, el 75% de los pacientes estaban en el grupo de AR tardía, frente al 25% de pacientes que pertenecían al grupo de reciente inicio, en consonancia con la distribución global en ambos grupos evolutivos (tabla 22, ver Anexo I).

Al analizar el grado de actividad que tenían los pacientes con AR en función del tiempo de evolución, es decir según estuviesen clasificados como AR precoz o AR establecida, observamos diferencias en la distribución del nivel de actividad, que llegó a adquirir significación estadística, como se muestra en la tabla 23.

**Tabla 23.** Nivel de actividad global de la Artritis Reumatoide según tiempo de evolución de la enfermedad

Nivel actividad AR		AR inicio	AR establec.	Total
REMISIÓN				
	N	4	34	38
	%	11,43	22,37	20,32
BAJA				
	N	3	36	39
	%	8,57	23,68	20,86
MODERADA				
	N	17	68	85
	%	48,57	44,74	45,45
ALTA				
	N	11	14	25
	%	31,43	9,21	13,37
TOTAL				
	N	35	152	187
	%	100	100	100

P=0.002

AR: Artritis Reumatoide

En el grupo de pacientes con AR establecida hubo mayor proporción de pacientes en remisión y con baja actividad de la enfermedad que en el grupo de AR precoz, 22,37% vs 11,43% y 23,68% vs 8,57%, respectivamente. Del mismo modo, se encontró mayor proporción de pacientes con alta actividad de la enfermedad en el grupo de AR precoz (31,43%), en relación a la AR establecida (9,21%) (p=0.002). No hubo diferencias en la proporción de pacientes con moderada actividad entre los dos grupos evolutivos.

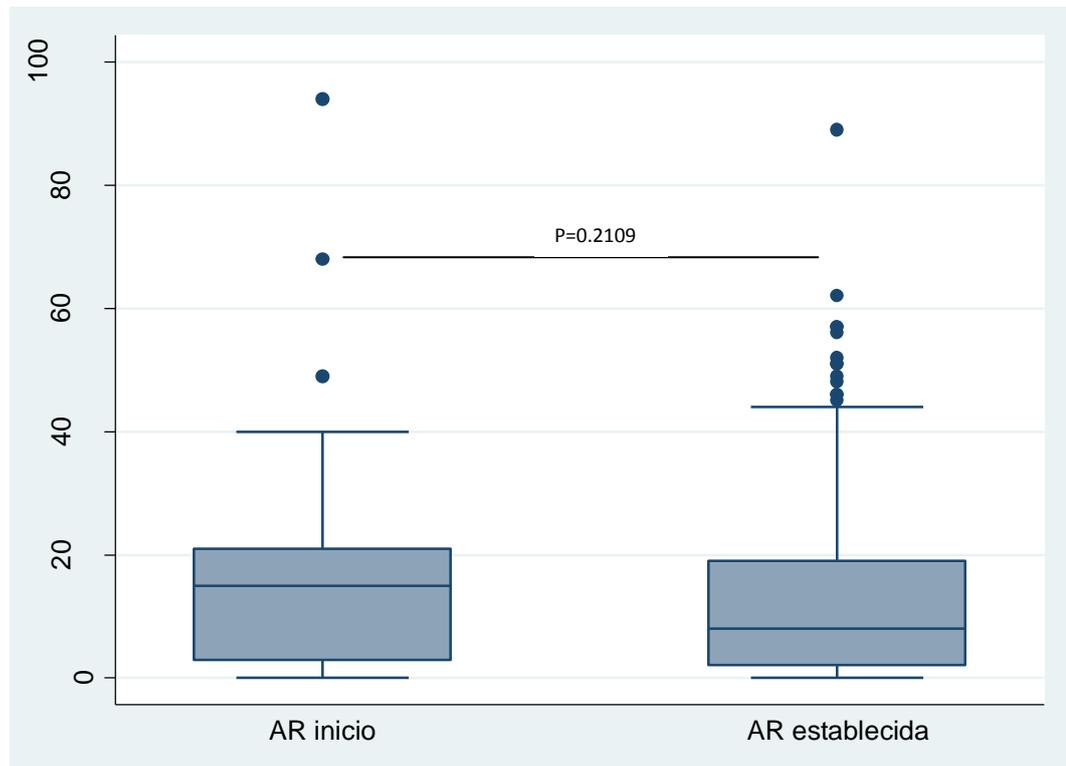
Cuando realizamos un subanálisis retrospectivo del grupo de pacientes que estaba tratado con terapia biológica en el momento de la valoración periodontal, observamos que habían recibido dicho tratamiento durante  $2.61 \pm 2.65$  años y, de forma global, habían tenido una actividad moderada de la enfermedad en los últimos 24 meses previo a la entrada en el estudio, con un DAS 28 (PCR) de  $3,415698 \pm 1.094861$ . Al relacionar el valor medio de DAS28 (PCR) previo con los niveles de Periodontitis, ausencia-leve frente a moderada-severa, se objetivó que el grupo de pacientes con nivel 1 T de Periodontitis se asociaba a un valor de DAS28 (PCR) previo inferior al de los pacientes con nivel 2 T de Periodontitis ( $3,292183 \pm 1,166995$  vs  $3,748387$ , p=0.0046) como se muestra en la tabla 24.

Estos datos sugieren que el grado de actividad clínica durante los dos años previos se asocia con una peor salud periodontal en los pacientes con AR.

**Tabla 24.** Nivel de actividad DAS28 previo según niveles de Periodontitis en pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con terapia biológica

PERIODONTITIS	Variable	Obs	Mean	Std. Dev.	Min	Max
Nivel 0/ N1 T	DAS28 (PCR)	142	3.292.183	1.166.995	1.34	7.73
Nivel 2 T	DAS28 (PCR)	93	3.748.387	1.236.863	.98	6.05
						P= 0.0046
Nivel 1 T: nivel 1 de periodontitis de Tonetti; Nivel 2 T: nivel 2 de periodontitis de Tonetti;						
DAS 28 (PCR): Disease Activity Score con proteína C reactiva para 28 articulaciones						

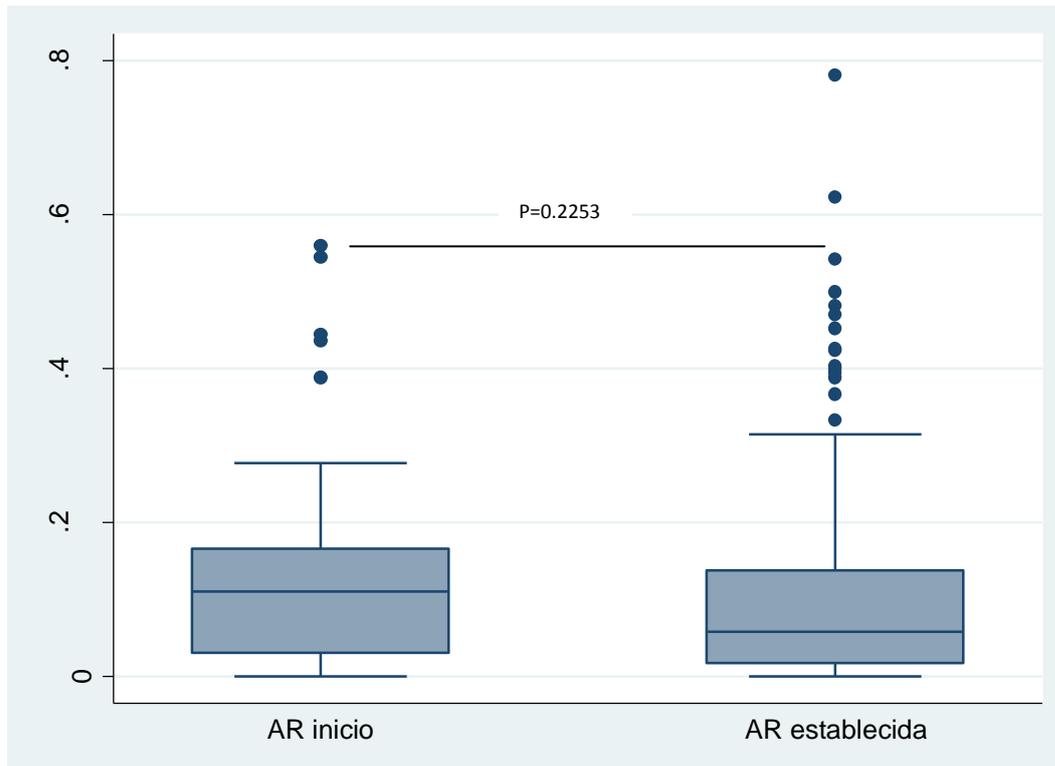
En las figuras 29 y 30 se representa de modo gráfico en diagramas de cajas los parámetros periodontales de número y porcentaje de bolsas  $\geq 5\text{mm}$  en función del tiempo de evolución de la enfermedad.



**Figura 29.** Box-plot con número de bolsas  $\geq 5\text{mm}$  según tiempo de evolución de la Artritis Reumatoide

Datos box-plots: Caja central con 50% de los datos (límites 1º y 3º cuartil), mediana (línea central dentro de la caja), percentil 90º y 10º ("bigotes" de la caja), valores extremos (asteriscos).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el número ni para el porcentaje de bolsas  $\geq 5\text{mm}$  para los grupos de AR precoz frente a la AR evolucionada ( $p=0.2109$  y  $p=0,2253$ , respectivamente).



**Figura 30.** Box-plot con porcentaje de bolsas  $\geq 5\text{mm}$  según tiempo de evolución de la Artritis Reumatoide

Datos box-plots: Caja central con 50% de los datos (límites 1° y 3° cuartil), mediana (línea central dentro de la caja), percentil 90° y 10° ("bigotes" de la caja), valores extremos (asteriscos).

## 11. Tratamiento de la Artritis Reumatoide y efecto en la Periodontitis

### 11.1 Tipos de tratamientos y actividad de la Artritis Reumatoide en relación con la Periodontitis

En la tabla 25 se describe la distribución global de los 187 pacientes con AR según el tratamiento que reciben y los niveles de actividad de la enfermedad.

El tratamiento más utilizado fue, en orden de frecuencia, la monoterapia con FAME (52,94%), seguido de la terapia biológica (29,95%) y, por último, el uso combinado de más de un FAME (12,3%). Sólo un 5,35% de los pacientes no recibían tratamiento específico para la AR en el momento de la inclusión en el estudio.

**Tabla 25.** Distribución global de pacientes en función del tratamiento y de los niveles de actividad de la Artritis Reumatoide

Tratamiento AR	Remisión		Baja		Moderada		Alta		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Sin TTº	1	2,63	2	4,44	3	3,53	4	5,35	
1 FAME	18	47,37	28	62,22	44	51,76	9	52,94	
T. Biológica	15	39,47	10	22,22	26	30,59	5	29,95	
≥2 FAMEs	4	10,53	5	11,11	12	14,12	1	11,76	0,113
<b>TOTAL</b>	<b>39</b>	<b>20,32</b>	<b>45</b>	<b>24,06</b>	<b>85</b>	<b>45,46</b>	<b>18</b>	<b>100</b>	

Los pacientes según estratificación por actividad de la AR recibían los siguientes tratamientos:

- Grupo remisión: presentaban remisión clínica 39 pacientes (20,86%); de estos, el 2,63% estaba sin tratamiento; con 1 FAME, el 47,37% de los pacientes; con  $\geq 2$  FAME, el 10,53%; y con terapia biológica, el 39,47% de pacientes.
- Grupo baja actividad: 45 pacientes (24,06%) se encontraban en situación de baja actividad clínica, de los cuales 4,44% estaban sin

tratamiento; 62,22% recibían un FAME; 11, 11%, más de una FAME; 22,22% , en curso de terapia biológica.

- Grupo de moderada actividad: 85 pacientes (45,45%) mostraban moderada actividad clínica, de los cuales el 3,53% no recibían tratamiento específico; 51,76% tenían un 1 FAME; 14,12% de los pacientes, más de un FAME; 30,59% de los pacientes se hallaban en curso de terapia biológica.
  
- Grupo de alta actividad clínica: presentaban alta actividad 18 pacientes (9,63%). Dentro de estos pacientes con alta actividad, el 21,05% estaba sin tratamiento; 47,37% recibían un FAME; 5,26% recibían más de un FAME; 26,32% estaban en tratamiento con algún tipo de terapia biológica.

Cuando realizamos un análisis grupal en función de pacientes en remisión o baja actividad frente al grupo de pacientes con moderada-alta actividad, no se encontró tampoco asociación estadística entre el grado de actividad de la AR y la toma de tratamiento específico (tabla 26, ver Anexo I).

Tampoco se observó relación entre la distribución de la severidad de la Periodontitis y el tipo de tratamiento que recibía el paciente. Como se muestra en la tabla 26, hay pacientes con Periodontitis nivel 2 T distribuidos de forma homogénea en todos los grupos de tratamiento.

**Tabla 27.** Distribución del nivel de periodontitis según el grupo de tratamiento de la Artritis Reumatoide

GRUPO TT°	Nivel 1T/n	PERIODONTITIS	
		Nivel 2T	Total
Sin TTO	N	5	10
	%	50	100
1 FAME	N	54	99
	%	54,55	100
2 FAME	N	13	22
	%	59,09	100
T. Biológica	N	31	56
	%	55,36	100
Total	N	103	187
	%	55,08	100
Nivel 1 T: nivel 1 de periodontitis de Tonetti; Nivel 2 T: nivel 2 de periodontitis de Tonetti;			
FAME: fármaco modificador de actividad de la Artritis Reumatoide			

Al analizar el grado de actividad de la AR según el tipo de tratamiento recibido, bien monoterapia con FAME, combinación de FAME o terapia biológica, observamos que las diferencias en la expresión de la severidad de la periodontitis radica en la presencia de actividad moderada/alta de la AR, hecho que es más relevante en los pacientes con terapia biológica (tabla 28).

**Tabla 28.** Relación entre actividad de la Artritis Reumatoide y Periodontitis según tratamiento

MONOTERAPIA FAME Actividad AR	PERIODONTITIS						
	Nivel 1T/No		Nivel 2T		Total		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Remisión/baja	29	53,7	13	28,89	42	42,42	
Moderada/alta	25	46,3	32	71,11	57	57,58	0,013
TERAPIA COMBINADA FAME							
Remisión/baja	6	46,15	2	22,22	8	36,36	
Moderada/alta	7	53,85	7	77,78	14	63,64	0,251
TERAPIA BIOLÓGICA							
Remisión/baja	19	61,29	5	20	24	42,86	
Moderada/alta	12	38,71	20	80	32	57,14	0,002

Nivel 1 T: nivel 1 de periodontitis de Tonetti; Nivel 2 T: nivel 2 de periodontitis de Tonetti;

El uso concomitante de corticoides no se asoció a la presencia ni a la severidad de la Periodontitis (tabla 29, ver Anexo I).

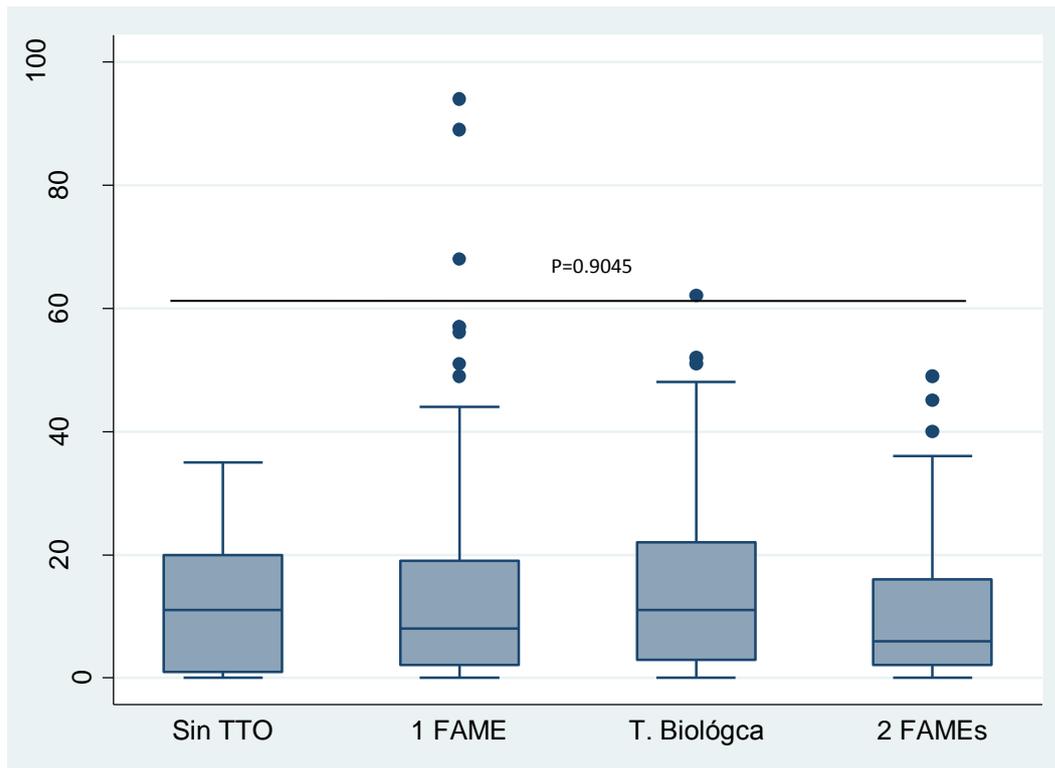
Por otra parte, al estudiar la distribución de la Periodontitis en función de los tratamientos y estratificamos los pacientes por tiempo de evolución en AR precoz o en AR tardía como se muestra en la tabla 30, observamos la alta prevalencia de Periodontitis severa en el grupo de pacientes con AR de menos de 2 años de duración, que aún no han recibido tratamiento o lo inician con un FAME, mientras que en el grupo de AR tardía se incluyen ya pacientes que han sido tratados con 2 ó más FAME y con terapia biológica. No existe, sin embargo, diferencia en la distribución de los niveles de severidad de la Periodontitis según el tipo de tratamiento que reciban a lo largo de la enfermedad.

**Tabla 30.** Tratamiento y nivel de periodontitis, estratificado por tiempo de evolución de la enfermedad

AR PRECOZ	PERIODONTITIS						
	Nivel 1 T/No		Nivel 2T		Total		
GRUPO TT°	N°	%	N°	%	N°	%	P
Sin TT°	3	21,43	4	19,05	7	20	
1 FAME	10	71,43	15	71,43	25	71,43	
2 FAME	1	7,14	2	9,52	3	8,57	0,961
AR TARDÍA	Nivel 1/No		Nivel 2		Total		
GRUPO TT°	N°	%	N°	%	N°	%	P
Sin TFO	2	2,25	1	1,59	3	1,97	
1 FAME	44	49,44	30	47,62	74	48,68	
2 FAME	12	13,48	7	11,11	19	12,5	
T. Biológica	31	34,83	25	39,68	56	36,84	0,917
Nivel 1 T: nivel 1 de periodontitis de Tonetti; Nivel 2 T: nivel 2 de periodontitis de Tonetti;							
AR: Artritis Reumatoide ; FAME: fármaco modificador de actividad de la Artritis Reumatoide							

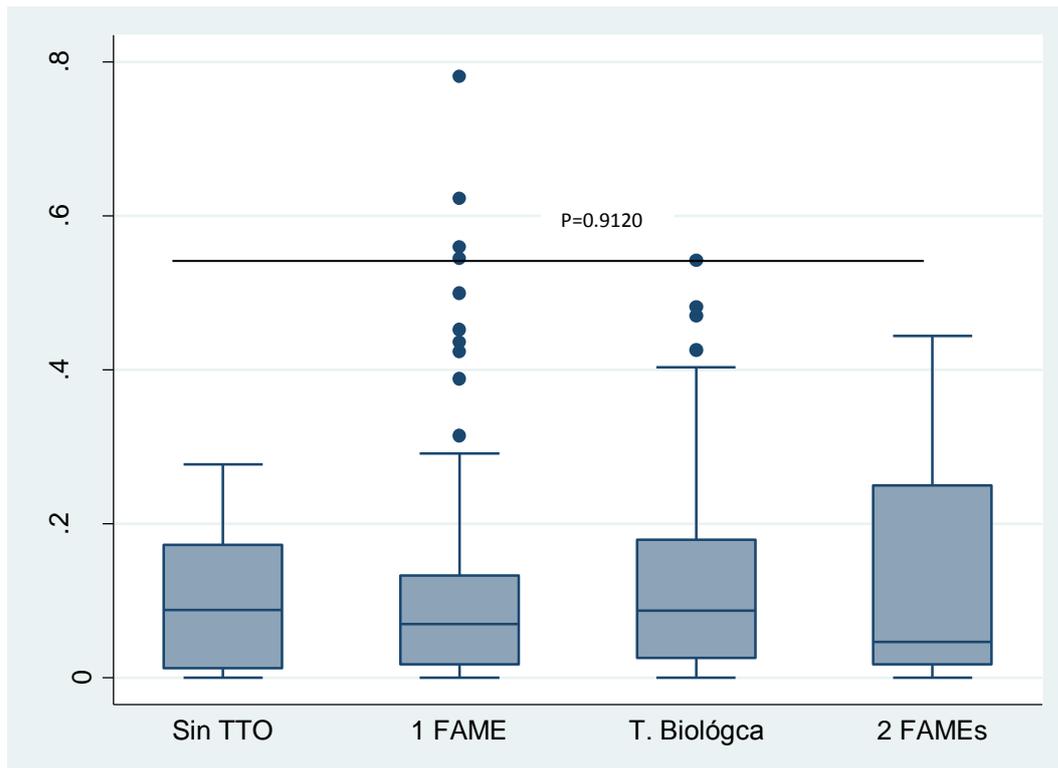
### 11.2 Perfil terapéutico de la Artritis Reumatoide y frecuencia de número y porcentaje de bolsas mayor o igual a 5mm

En las figuras 31 y 32 se representan los diagramas de cajas de frecuencias de número y porcentaje de bolsas periodontales  $\geq 5$ mm en función del tipo de tratamiento de la AR. Los pacientes con AR sin recibir tratamiento específico presentaban una frecuencia de número de bolsas  $\geq 5$ mm y de porcentaje mayor que los pacientes que reciben algún tipo de FAME o terapia biológica, aunque dicha diferencia no alcanza significación estadística. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el número y porcentajes de bolsas periodontales  $\geq 5$ mm entre los diferentes grupos de tratamiento ( $p=0.9045$  y  $p=0.9120$ , respectivamente).



**Figura 31.** Box-plot de la frecuencia de número de bolsas periodontales mayores o iguales a 5mm en función del tratamiento de la Artritis Reumatoide

Datos box-plots: Caja central con 50% de los datos (límites 1º y 3º cuartil), mediana (línea central dentro de la caja), percentil 90º y 10º ("bigotes" de la caja), valores extremos (asteriscos).



**Figura 32.** Box-plot de la frecuencia de porcentaje de bolsas mayores o iguales a 5mm en función del tratamiento de la Artritis Reumatoide

Datos box-plots: Caja central con 50% de los datos (límites 1º y 3º cuartil), mediana (línea central dentro de la caja), percentil 90º y 10º ("bigotes" de la caja), valores extremos (asteriscos).



## Discusión

En la valoración global de nuestro estudio, destaca la diferente prevalencia y nivel de severidad de Periodontitis encontrada en los pacientes con AR respecto los pacientes sin patología articular inflamatoria, de modo que, casi el total de estos pacientes con AR presentaron Periodontitis en sus diferentes niveles de severidad, frente al 66,24% del grupo control.

Respecto a la población control, si bien la prevalencia de Periodontitis es superior e, incluso, duplica a la descrita en nuestro país, la cifra de enfermedad periodontal avanzada está en concordancia con la descrita en la población española de en torno a un 10% (85). La relevancia de estos hallazgos reside, sin embargo, en la alta prevalencia de Periodontitis severa observada en los pacientes con AR en un 44,25 % frente al 12,1% de la población control. Aunque hemos encontrado unas cifras de Periodontitis algo superiores en nuestra población a las reseñadas en trabajos previos, la afectación periodontal severa se encuadra en los rangos descritos. Así, Dissick y cols (110) encontraron afectación periodontal en el 81% de los pacientes con AR establecida, con grado moderado-avanzada en el 51% de los mismos, o bien la serie de Mikuls y cols (102) con una prevalencia de Periodontitis severa en el 35% de los pacientes con AR. Otros estudios, sin embargo, encontraron resultados más bajos de Periodontitis severa en los pacientes con AR, como de Pablo y cols.(103) en el 16% de los pacientes, probablemente debido al criterio de selección de pacientes, mayores de 60 años y con cuestionario médico telefónico.

En el presente estudio, se muestra una fuerte asociación entre la AR y la Periodontitis, donde se obtuvo una OR de  $16,24841 \pm 9,294899$  (IC95% 5,295187-49,85865), incluso tras valorar los posibles factores que influyen la expresión de la Periodontitis, como edad, sexo, raza, IMC, tabaquismo, estratificación socioeconómica de Graffar, nivel de estrés, limpieza dental anual, diabetes, dislipemia, HTA, IAM y osteoporosis.

En la literatura, existen resultados contradictorios, donde los primeros estudios no demostraron ninguna asociación entre ambas entidades (106, 160, 161). Sin embargo, en estudios más recientes se ha demostrado la asociación

entre ambas patologías (103, Demmer, 2011 #97, 110 , 135, 162, 163) representados en la tabla 31. La gran mayoría de esos estudios son de casos y controles con limitado número de pacientes, a excepción del estudio realizado en EEUU por De Pablo y cols (103), que presenta una muestra muy amplia con 4461 pacientes, aunque distribuidos de manera desigual, entre los casos (103 pacientes con AR) y los controles (4358 pacientes sanos), lo que puede hacer que los resultados no sean del todo homogéneos. Sólo hay un estudio de cohortes (105), realizado en EEUU, con una muestra de 138 pacientes y un seguimiento a 10 años que obtuvo una asociación inicial entre la periodontitis y la AR (OR de 1.85). La mayoría de estudios de casos y controles han sido realizados en EEUU (103, 105, 110), a excepción de los estudios de Pischon y cols. (135), Joseph y cols. (162) y Mercado y cols (163), que fueron realizados en Alemania, la India y Australia, respectivamente. En cuanto a la selección de los controles en dichos estudios, la gran mayoría seleccionan a pacientes sin ninguna patología inflamatoria articular, en algunos casos seleccionados desde las consultas de Atención Primaria (162), en otros, desde consultas de varones veteranos norteamericanos con artrosis (110) y otros, incluyen controles sanos (135). Las ORs de los estudios casos y controles oscilan desde 1.82(6), a 8.05(22), lo que está en concordancia con nuestros resultados, y que se resumen en la tabla 31.

Además, se observó una mayor afectación en todos los índices periodontales estudiados como IP, PS, número y porcentaje de bolsas superiores a 5mm e IS, en los pacientes con AR que en los controles, con significación estadística. Esto nos indica no sólo una mayor prevalencia de Periodontitis avanzada en los pacientes con AR, sino también en la severidad de la misma. Estos datos están en consonancia con los obtenidos en los estudios de Dissick y cols (110), los descritos por Mercado y cols (163) donde observaron una mayor frecuencia de pacientes con PS  $\geq 6$  mm en los pacientes con AR (44.6%) que en los controles (24.6%), así como los obtenidos por Mikuls y cols, (102), que además, encontró mayor número de bolsas periodontales  $\geq 5$  mm en los pacientes AR-ACPA positivo.

Cuando se considera si la severidad de la periodontitis está asociada a niveles altos de actividad de AR, la literatura es bastante inconsistente. En la Tabla 32, se resumen los estudios que valoran la asociación entre la severidad de la periodontitis y el nivel de actividad de la AR. En ella se aprecia que, en el estudio de Dissick y cols (110), con un limitado número de pacientes, no encontraron asociación entre la severidad de la Periodontitis con niveles altos de actividad de AR, ni tampoco Joseph y cols. (162) en una muestra con 100 pacientes de AR, realizado en la India. Es reseñable que en estos estudios se utilizó sólo el índice DAS 28(VSG) como marcador de actividad de la AR. Por otra parte, en una pequeña serie de 48 pacientes mexicanos con AR y periodontitis comunicada en el congreso de la ACR del año 2014 (111) no encontraron tampoco tal relación, sino una asociación inversa entre actividad de la enfermedad reumática y severidad de la Periodontitis. En contraposición, en un estudio en Nebraska (EEUU), con una muestra más amplia de 287 pacientes (102), demostraron la asociación de la periodontitis con el número de articulaciones tumefactas y mayor índice de actividad de AR medido con DAS28 (PCR). Los resultados obtenidos en nuestro estudio, demuestran una fuerte asociación entre la severidad de la periodontitis y el nivel de actividad moderada-alta de AR, con una OR de  $57.64908 \pm 37.40362$  (IC 95% 16.16291- 205.6199), que se mantiene al corregir por variables de edad y sexo, Esta asociación, aunque es muy sólida, muestra, no obstante, unos intervalos de confianza excesivamente amplios a considerar. Una fortaleza de nuestro estudio es que la distribución de pacientes entre los grupos de remisión- baja actividad y los de grado de actividad moderado-alto es similar con una representación en ambas poblaciones que ha permitido poder correlacionar la presencia de Periodontitis con severidad de la enfermedad, 44,9% vs 51% de los pacientes, respectivamente. Estos resultados también se mantienen cuando analizamos el riesgo de desarrollar Periodontitis severa en los pacientes de AR con actividad moderada-alta de la enfermedad (exposición) con una OR de 9.38 (IC95 5.10-17.26), teniendo en cuenta los mismos factores de confusión.

Esta asociación entre actividad de la enfermedad y severidad de la Periodontitis se observa también de modo significativo en los pacientes con escaso tiempo de evolución de la AR. De modo que, los pacientes con AR de

reciente inicio (menos de 2 años) de la enfermedad, presentaban mayor prevalencia de Periodontitis avanzada y mayor actividad de la AR, que los pacientes con AR evolucionada (más de 2 años de duración). Por otra parte, estos pacientes con AR precoz incluía a un grupo de pacientes *naive* a tratamiento modificador de la enfermedad. Debemos recordar, además, que ningún paciente había recibido tratamiento intervencionista a nivel periodontal en al menos, los 6 meses previos a entrar en el estudio. Existe escasa referencia en la literatura al comportamiento de la Periodontitis en los pacientes con AR en relación al tiempo de evolución de la enfermedad. Destaca en este aspecto el trabajo de Scher y cols. (107), que objetivó una alta prevalencia de Periodontitis avanzada en 31 pacientes con AR de reciente inicio y sin haber recibido tratamiento previo esteroideo ni con fármacos modificadores de la enfermedad. Otros autores(110), sin embargo, no han encontrado relación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la severidad de la Periodontitis.

Al realizar el análisis de los parámetros periodontales se observa también una diferencia significativa en el grado de afectación periodontal entre estas dos asociaciones grupales de ausencia o baja actividad y moderada o alta actividad, y de forma más marcado entre el grupo de alta-moderada actividad respecto a los controles sin AR. Por lo tanto, no sólo se observa mayor prevalencia de Periodontitis sino también, mayor severidad de la misma, en relación con el grado de actividad de la enfermedad.

Estos resultados apuntan, por tanto, a una relación independiente entre Periodontitis severa y AR en los pacientes con alta actividad clínica.

Por otro lado, en diferentes estudios se ha relacionado los pacientes con AR - ACPA positivos con la severidad de la Periodontitis (105, 108, 126, 110, 164) (tabla 33). Lee y cols (164), en un estudio de 333 pacientes con AR, demostraron correlaciones positivas entre los niveles de ACPA y la profundidad de sondaje, sangrado al sondaje y nivel de inserción clínico. Del mismo modo, en otras series como la de Mikuls (102) o la de Dissick (110) observaron que el 37% y el 56%, respectivamente, de los pacientes con AR-ACPA positivos presentaban periodontitis moderada a avanzada. En nuestro estudio, el 69,23% de los pacientes con AR y ACPA positivos tienen Periodontitis avanzada, constatando los resultados previamente presentados. No obstante, no

encontramos asociación entre la presencia de Periodontitis y la positividad o no de ACPA, ni con los títulos séricos de dichos anticuerpos. Sin embargo, observamos una tendencia a la positividad de los ACPA cuando valoramos el número de bolsas periodontales superiores o iguales a 5mm, reflejo del grado de daño local y reservorio de gérmenes periodontopatógenos. Cuando analizamos este parámetro periodontal en relación al título de ACPA en suero, los resultados mostraron un efecto "gradiente", que apuntan a que el riesgo de cada título, aumenta a medida que se incrementa el número de bolsas periodontales, hasta llegar a ser significativo para títulos elevados de ACPA (superior a 300), con una OR de 1,02987 (IC99% 0,9979673-1,04348) ajustado por edad y sexo. Estos resultados podrían sugerir realizar un análisis secundario para intentar identificar un punto de corte en el número de bolsas periodontales que suponga un riesgo de desarrollo de ACPA y, por ende, un potencial factor desencadenante de AR.

En este sentido, Mikuls(102) ha descrito una débil, aunque significativa, asociación entre la presencia de anticuerpos séricos anti-P. *gingivalis* y positividad tanto de ACPA como de FR. Del mismo modo se encontró que los pacientes con AR y sobre todo, AR-ACPA positivo, tenían mayor porcentaje de bolsas periodontales superiores a 5mm que los controles, independiente del consumo de tabaco, y una tendencia a una mayor proporción de pérdida del nivel de inserción  $\geq 5$ mm en los pacientes AR-ACPA positivo respecto a controles con artrosis.

Al analizar el potencial efecto favorecedor del tabaco en la enfermedad periodontal de los pacientes con AR y su relación con la positividad de ACPA, encontramos un riesgo progresivo para el desarrollo de Periodontitis severa con la exposición al tabaco, desde ser ex fumador (OR 2  $\pm$  1,368582 IC 95% 0,5230709 – 7,647147) a ser fumador activo (OR 6,99  $\pm$  5,436498 IC95% 1,527629 – 32,0758) ( $p=0.012$ ) en los pacientes que son ACPA negativos, asociación que no se objetiva en los pacientes ACPA positivo. Este hallazgo podría sugerir una relación Periodontitis - AR-ACPA positiva independiente, en la que no se vería implicado el importante factor potenciador de la Periodontitis que supone el tabaco, aunque su significado es incierto.

Tampoco observamos en nuestro estudio la asociación entre la presencia o título de FR y Periodontitis, a diferencia de otros estudios previos que describieron mayor severidad de la Periodontitis en pacientes con FR positivo(102-104, 110).

En relación a la posible asociación de la Periodontitis con otras manifestaciones extraarticulares, se observó mayor prevalencia de nódulos reumatoides en aquellos pacientes que presentaban una Periodontitis avanzada, hecho que es consistente con la expresión de ambas manifestaciones clínicas en pacientes con alta actividad clínica no controlada en el momento de la exploración bucodental. De igual modo, se encontró mayor prevalencia de osteoporosis en los pacientes que presentaban Periodontitis severa, mientras que se encontró mayor prevalencia de densidad mineral ósea normal en los pacientes sin Periodontitis.

Otro aspecto a valorar fue la posible relación entre la discapacidad funcional de los pacientes con AR y el desarrollo de Periodontitis. Los pacientes presentaron un grado de funcionalidad bastante preservada sin encontrarse, por otra parte, asociación significativa entre el índice HAQ y la presencia de Periodontitis. Sin embargo, estos resultados contrastan con un incremento gradual y significativo del IP medio como posible reflejo de la higiene oral, a medida que pasamos de controles, a pacientes con AR que presentaran baja, moderada y alta actividad de la enfermedad, que no se justificaría por la discapacidad funcional. Este factor de la funcionalidad de los pacientes con AR ha sido valorado en escasos estudios. De este modo, se le ha atribuido tanto una parcial implicación en la Periodontitis(103, 135), como una escasa relación con la misma en los pacientes con AR, bien por no encontrar mayor IP en estos enfermos que en controles(143, 163) o bien por no hallar asociación del nivel de Periodontitis con el índice de funcionalidad medido por HAQ(110) Estos resultados podrían reforzar una asociación independiente entre AR y Periodontitis.

En cuanto al tratamiento de la AR y su efecto sobre la Periodontitis, existe escasa literatura. En la tabla 34, se describen los estudios que han valorado este efecto, y los resultados no son concluyentes. Dissick y cols (110), no encontraron ninguna asociación entre la severidad de la periodontitis y el tratamiento de la AR, si bien en esta serie predominaban pacientes con baja actividad de la enfermedad. No obstante, en un estudio realizado en Israel por Mayer y cols (143), observaron que los pacientes con AR en tratamiento con IFX presentaban menor profundidad de sondaje que los controles, hecho que no había sido encontrado en un estudio previo(141) con este fármaco. Un estudio prospectivo(165) realizado con ADL con escasos pacientes y de corta duración, mostró también mejoría de los parámetros periodontales, excepto en el IP. Respecto a la valoración del uso de otros antagonistas de citocinas, como la IL-6, sobre la Periodontitis hay muy poca evidencia. Hasta la actualidad se ha publicado sólo un estudio(165), realizado en Japón, en la que se evalúa el efecto del TCZ mantenido durante  $20.3 \pm 2.3$  meses en 28 pacientes con AR que habían recibido FAME, antagonistas de TNF- $\alpha$  o ABT con mala respuesta previa, y describen una mejoría en el estado periodontal. De la misma manera, en un estudio reciente realizado en Francia por Coat y cols(146), con un seguimiento a 4 años, demostraron que el tratamiento con RTX, mejora el estado periodontal del paciente en tan solo 48 meses de tratamiento.

Por otra parte, también han sido escasos los estudios que evalúan la influencia del tratamiento periodontal en la AR, como se muestra en la tabla 35. Debemos recordar, que en este trabajo, no se realizó en ningún momento tratamiento de intervención periodontal.

En nuestro estudio no encontramos relación en la distribución de la severidad de la Periodontitis y el tipo de tratamiento que recibía el paciente. Sin embargo, sí observamos que la severidad de la Periodontitis se asociaba a tener una moderada o alta actividad en la AR, hecho que fue más relevante en los pacientes que recibían terapia biológica. Al realizar un subanálisis en este grupo de pacientes encontramos que los pacientes con Periodontitis severa en el momento de la exploración periodontal, habían mantenido una actividad moderada-alta de la enfermedad, evaluada por DAS28 (PCR),

durante al menos los 2 años previos. Tampoco encontramos diferencias significativas en los parámetros periodontales en función de los diferentes tratamientos recibidos. Por otra parte, al analizar el tiempo de evolución de la enfermedad, encontramos una alta prevalencia de Periodontitis severa en pacientes *naive* con inicio reciente de la enfermedad, que presentaban índices de alta actividad de la enfermedad, frente al grupo de AR establecida con mayor proporción de Periodontitis leve y una escasa proporción de pacientes sin tratamiento.

Nuestro estudio tiene limitaciones y fortalezas. Entre los puntos fuertes podemos destacar la selección de la muestra poblacional, que ha sido secuencial según visita preestablecida, con pacientes reclutados desde consultas de un centro hospitalario de 3º nivel, desde centros de atención especializada ambulatoria de nuestra área de referencia y, además, de la consulta monográfica de Terapia Biológica del Hospital de Día. Esto nos ha permitido incluir pacientes con diferentes grados de actividad de la enfermedad y, por tanto, evitar sesgos en este sentido. Por otra parte, hemos aplicado los actuales criterios vigentes ACR/EULAR 2010 para la clasificación/diagnóstico de pacientes con AR, que han permitido incluir pacientes con escasos meses de evolución de la enfermedad y ver, por tanto, el comportamiento de la Periodontitis en estos pacientes, frente a otros estudios previos que han utilizado los criterios previos de ACR1982, criterios modificados o, incluso, "autodiagnóstico" en encuestas. Respecto a la selección del grupo control, con patología predominantemente de partes blandas, de raquis vertebral y artrosis, se obtuvo mayoritariamente de las consultas ambulatorias generales y monográficas de patología del raquis vertebral de nuestro Servicio, lo que podría explicar las diferencias observadas con discreto predominio de varones en el grupo control añadido a la mayor prevalencia de AR en mujeres.

Por otra parte, en la mayoría de estudios existe una gran discrepancia en cuanto a la definición de Periodontitis y a la categorización de la actividad de la AR (tabla 31). En la gran mayoría de estudios, la actividad de la AR se evaluó mediante el DAS 28(VSG) con las limitaciones asociadas al uso de este reactante de fase aguda. Por ello, realizamos la categorización de la

actividad de la AR mediante 3 índices, DAS 28(VSG), DAS 28(PCR), y SDAI, dando un diagnóstico de actividad global más fiable y que nos permiten unos resultados más precisos.

De manera similar, la definición de Periodontitis, así como la manera de evaluar los parámetros clínicos periodontales es bastante heterogéneo en la literatura, donde suelen utilizar protocolos de examen parcial de la boca (105, 110, 116) los cuales se traducen en errores en la categorización o clasificación de los pacientes, y que inducen sesgos en las mediciones en los estudios epidemiológicos (166). Para estandarizar la definición de caso de periodontitis se utilizó en el estudio un protocolo a boca completa, y para la definición de caso, la presentada en el Workshop Europeo de 2005 (153), que ha sido utilizada ampliamente en la literatura (167-169).

Además, se realizó un estudio radiológico periapical completo para una mejor evaluación del grado de pérdida ósea periapical.

Entre sus limitaciones, destacan las inherentes al propio tipo de estudio observacional y transversal. Respecto a las características de los controles, se observa mayor número de no fumadores, así como menor número de pacientes con dislipemia que en el grupo de pacientes con AR. En cuanto al efecto del tratamiento de la AR sobre la periodontitis, se debería categorizar a los pacientes en función de la modalidad de tratamiento, y del tiempo en tratamiento con dichos fármacos para obtener, de dicha manera, el verdadero efecto sobre el estado periodontal de los pacientes.

Es necesario, por tanto, el desarrollo de nuevos estudios de cohortes con adecuado diseño, prospectivos, controlados y multicéntricos que garanticen un número de pacientes que puedan responder a las preguntas establecidas, aún sin respuesta, de ver la precisa relación temporal de la AR y la Periodontitis, aunque nuestros resultados apuntan hacia una relación bidireccional.



## **Conclusiones**

1.- Los pacientes con AR tienen Periodontitis más frecuentemente que la población control de forma independiente a los factores clásicos que predisponen a esta enfermedad periodontal.

2.- La agresividad de la enfermedad articular se asocia con la severidad de la enfermedad periodontal en los pacientes con AR. Los pacientes con un nivel de actividad de AR moderada y alto, presentan una mayor frecuencia de nº y porcentaje de bolsas  $\geq$  de 5mm.

3.- Aunque este tipo de estudios no permite establecer causalidad, la actividad clínica de la AR, durante los dos años previos, parece asociarse con un peor estado de salud periodontal actual.

4.- Existe una relación entre la presencia de Periodontitis y positividad de los ACPA, con una mayor tendencia de los pacientes ACPA (+) a padecer periodontitis, respecto de los que son ACPA (-), hecho que parece ser independiente del tabaco.

5.- Los niveles de ACPA parecen relacionarse con la severidad de la Periodontitis en pacientes con AR.

6.- En los pacientes con AR la presencia de nódulos reumatoides y osteoporosis se relaciona con la presencia de Periodontitis

7.- Por último, este estudio sugiere que el estado periodontal en los pacientes con AR es independiente de la terapia utilizada, bien sea FAMEs en monoterapia, en uso combinado o asociados a la terapia biológica, siempre que se logre el adecuado control de la AR.



**BIBLIOGRAFÍA**

1. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(8):722-7.
2. Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DG, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol*. 1994;33(8):735-9.
3. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L, Group SS. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(7):1088-92.
4. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, Group ES. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(11):1040-5.
5. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):661-8.
6. Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, Xie G, Eyre S, Thomson BP, et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet*. 2010;42(6):508-14.
7. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet*. 2004;75(2):330-7.
8. Lie BA, Viken MK, Odegard S, van der Heijde D, Landewe R, Uhlig T, et al. Associations between the PTPN22 1858C->T polymorphism and radiographic

joint destruction in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1604-9.

9. Holoshitz J. The rheumatoid arthritis HLA-DRB1 shared epitope. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(3):293-8.

10. Jawaheer D, Seldin MF, Amos CI, Chen WV, Shigeta R, Monteiro J, et al. A genomewide screen in multiplex rheumatoid arthritis families suggests genetic overlap with other autoimmune diseases. *Am J Hum Genet*. 2001;68(4):927-36.

11. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):30-7.

12. Sparks JA, Chen CY, Hiraki LT, Malspeis S, Costenbader KH, Karlson EW. Contributions of familial rheumatoid arthritis or lupus and environmental factors to risk of rheumatoid arthritis in women: a prospective cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(10):1438-46.

13. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81.

14. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):196-201.

15. Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma I, van der Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA. The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in early arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30(8):1691-5.

16. Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, Lynch DA, Sachs PB, Pedraza IF, et al. Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):1756-61.
17. Klareskog L, Malmstrom V, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Semin Immunol.* 2011;23(2):92-8.
18. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum.* 1999;42(5):910-7.
19. Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27(3):630-7.
20. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(3):279-83.
21. Pedersen M, Jacobsen S, Garred P, Madsen HO, Klarlund M, Svejgaard A, et al. Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: a nationwide case-control study in Denmark. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1446-53.
22. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):38-46.
23. Mikuls TR, Hughes LB, Westfall AO, Holers VM, Parrish L, van der Heijde D, et al. Cigarette smoking, disease severity and autoantibody expression in

African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1529-34.

24. Suzuki A, Yamada R, Chang X, Tokuhira S, Sawada T, Suzuki M, et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2003;34(4):395-402.

25. Kang CP, Lee HS, Ju H, Cho H, Kang C, Bae SC. A functional haplotype of the PADI4 gene associated with increased rheumatoid arthritis susceptibility in Koreans. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):90-6.

26. Martinez A, Valdivia A, Pascual-Salcedo D, Lamas JR, Fernandez-Arquero M, Balsa A, et al. PADI4 polymorphisms are not associated with rheumatoid arthritis in the Spanish population. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(10):1263-6.

27. Barton A, Bowes J, Eyre S, Spreckley K, Hinks A, John S, et al. A functional haplotype of the PADI4 gene associated with rheumatoid arthritis in a Japanese population is not associated in a United Kingdom population. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1117-21.

28. Laskin MD, Pope JE, Krizova A, Ouimet JM, Goodwin JL. Are infections increased in rheumatoid arthritis (RA) prior to diagnosis? Results of a case control study of RA compared to non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Scand J Rheumatol.* 2005;34(1):74-5.

29. Arleevskaya MI, Gabdoulkhakova AG, Filina YV, Miftakhova RR, Bredberg A, Tsybulkin AP. A transient peak of infections during onset of rheumatoid arthritis: a 10-year prospective cohort study. *BMJ Open.* 2014;4(8):e005254.

30. Billington SG, Crabbe S. Etiology and Treatment of Rheumatoid Arthritis and Allied Diseases. *Br Med J.* 1924;1(3312):1087-9.

31. Arend WP, Firestein GS. Pre-rheumatoid arthritis: predisposition and transition to clinical synovitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(10):573-86.
32. Deighton CM, Gray J, Bint AJ, Walker DJ. Specificity of the proteus antibody response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(11):1206-7.
33. Schaefferbeke T, Renaudin H, Clerc M, Lequen L, Vernhes JP, De Barbeyrac B, et al. Systematic detection of mycoplasmas by culture and polymerase chain reaction (PCR) procedures in 209 synovial fluid samples. *Br J Rheumatol*. 1997;36(3):310-4.
34. Horowitz S, Evinson B, Borer A, Horowitz J. *Mycoplasma fermentans* in rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *J Rheumatol*. 2000;27(12):2747-53.
35. Mikuls TR. Help stop tooth decay...and prevent RA? *J Rheumatol*. 2010;37(6):1083-5.
36. Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013;2:e01202.
37. Ospelt C, Brentano F, Rengel Y, Stanczyk J, Kolling C, Tak PP, et al. Overexpression of toll-like receptors 3 and 4 in synovial tissue from patients with early rheumatoid arthritis: toll-like receptor expression in early and longstanding arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(12):3684-92.
38. Schrijver IA, Melief MJ, Tak PP, Hazenberg MP, Laman JD. Antigen-presenting cells containing bacterial peptidoglycan in synovial tissues of rheumatoid arthritis patients coexpress costimulatory molecules and cytokines. *Arthritis Rheum*. 2000;43(10):2160-8.

39. Rosengren S, Hoffman HM, Bugbee W, Boyle DL. Expression and regulation of cryopyrin and related proteins in rheumatoid arthritis synovium. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(5):708-14.
40. Saal JG, Krimmel M, Steidle M, Gerneth F, Wagner S, Fritz P, et al. Synovial Epstein-Barr virus infection increases the risk of rheumatoid arthritis in individuals with the shared HLA-DR4 epitope. *Arthritis Rheum.* 1999;42(7):1485-96.
41. Niedobitek G, Lisner R, Swoboda B, Rooney N, Fassbender HG, Kirchner T, et al. Lack of evidence for an involvement of Epstein-Barr virus infection of synovial membranes in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(1):151-4.
42. Piper KE, Hanssen AD, Lewallen DG, Matteson EL, Osmon DR, Duffy MC, et al. Lack of detection of human retrovirus-5 proviral DNA in synovial tissue and blood specimens from individuals with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;55(1):123-5.
43. Eguchi K, Origuchi T, Takashima H, Iwata K, Katamine S, Nagataki S. High seroprevalence of anti-HTLV-I antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):463-6.
44. Bahr GM, Rook GA, al-Saffar M, Van Embden J, Stanford JL, Behbehani K. Antibody levels to mycobacteria in relation to HLA type: evidence for non-HLA-linked high levels of antibody to the 65 kD heat shock protein of *M. bovis* in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 1988;74(2):211-5.
45. Burmester GR, Altstidl U, Kalden JR, Emmrich F. Stimulatory response towards the 65 kDa heat shock protein and other mycobacterial antigens in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1991;18(2):171-6.

46. Albani S, Keystone EC, Nelson JL, Ollier WE, La Cava A, Montemayor AC, et al. Positive selection in autoimmunity: abnormal immune responses to a bacterial dnaJ antigenic determinant in patients with early rheumatoid arthritis. *Nat Med*. 1995;1(5):448-52.
47. Khuder SA, Peshimam AZ, Agraharam S. Environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Rev Environ Health*. 2002;17(4):307-15.
48. Webber MP, Moir W, Zeig-Owens R, Glaser MS, Jaber N, Hall C, et al. Nested case-control study of selected systemic autoimmune diseases in World Trade Center rescue/recovery workers. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(5):1369-76.
49. Cooper GS. Occupational exposures and risk of rheumatoid arthritis: continued advances and opportunities for research. *J Rheumatol*. 2008;35(6):950-2.
50. Lu B, Hiraki LT, Sparks JA, Malspeis S, Chen CY, Awosogba JA, et al. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):1914-22.
51. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4):R133.
52. Jin Z, Xiang C, Cai Q, Wei X, He J. Alcohol consumption as a preventive factor for developing rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):1962-7.
53. Pathogenesis of Rheumatoid [Internet]. Wolters Kluwer Health.
54. Bottini N, Firestein GS. Epigenetics in rheumatoid arthritis: a primer for rheumatologists. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(11):372.

55. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, Nicholas AP, Zendman AJ, Eklund A, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(10):1488-92.
56. Blass S, Schumann F, Hain NA, Engel JM, Stuhlmüller B, Burmester GR. p205 is a major target of autoreactive T cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42(5):971-80.
57. Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, Harbord R, Burton A, Burke M, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2010;152(7):456-64; W155-66.
58. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmstrom V, Feldmann M, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010;233(1):34-54.
59. Kokkonen H, Mullazehi M, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Ronnelid J, et al. Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1):R13.
60. Jorgensen KT, Wiik A, Pedersen M, Hedegaard CJ, Vestergaard BF, Gislefoss RE, et al. Cytokines, autoantibodies and viral antibodies in premonitory and postdiagnostic sera from patients with rheumatoid arthritis: case-control study nested in a cohort of Norwegian blood donors. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(6):860-6.
61. Deane KD, O'Donnell CI, Hueber W, Majka DS, Lazar AA, Derber LA, et al. The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive

rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3161-72.

62. de Hair MJ, van de Sande MG, Ramwadhoebe TH, Hansson M, Landewe R, van der Leij C, et al. Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(3):513-22.

63. Brink M, Hansson M, Mathsson L, Jakobsson PJ, Holmdahl R, Hallmans G, et al. Multiplex analyses of antibodies against citrullinated peptides in individuals prior to development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(4):899-910.

64. Rakieh C, Nam JL, Hunt L, Hensor EM, Das S, Bissell LA, et al. Predicting the development of clinical arthritis in anti-CCP positive individuals with non-specific musculoskeletal symptoms: a prospective observational cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1659-66.

65. Sebbag M, Moinard N, Auger I, Clavel C, Arnaud J, Nogueira L, et al. Epitopes of human fibrin recognized by the rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins. *Eur J Immunol.* 2006;36(8):2250-63.

66. Kinloch A, Tatzler V, Wait R, Peston D, Lundberg K, Donatien P, et al. Identification of citrullinated alpha-enolase as a candidate autoantigen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(6):R1421-9.

67. Vossenaar ER, Despres N, Lapointe E, van der Heijden A, Lora M, Senshu T, et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(2):R142-50.

68. Burkhardt H, Koller T, Engstrom A, Nandakumar KS, Turnay J, Kraetsch HG, et al. Epitope-specific recognition of type II collagen by rheumatoid arthritis

antibodies is shared with recognition by antibodies that are arthritogenic in collagen-induced arthritis in the mouse. *Arthritis Rheum.* 2002;46(9):2339-48.

69. De Rycke L, Nicholas AP, Cantaert T, Kruithof E, Echols JD, Vandekerckhove B, et al. Synovial intracellular citrullinated proteins colocalizing with peptidyl arginine deiminase as pathophysiologically relevant antigenic determinants of rheumatoid arthritis-specific humoral autoimmunity. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2323-30.

70. Chang X, Yamada R, Suzuki A, Sawada T, Yoshino S, Tokuhira S, et al. Localization of peptidylarginine deiminase 4 (PADI4) and citrullinated protein in synovial tissue of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(1):40-50.

71. Snir O, Widhe M, von Spee C, Lindberg J, Padyukov L, Lundberg K, et al. Multiple antibody reactivities to citrullinated antigens in sera from patients with rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1 alleles. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):736-43.

72. Iobagiu C, Magyar A, Nogueira L, Cornillet M, Sebbag M, Arnaud J, et al. The antigen specificity of the rheumatoid arthritis-associated ACPA directed to citrullinated fibrin is very closely restricted. *J Autoimmun.* 2011;37(4):263-72.

73. Koziel J, Mydel P, Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(3):408.

74. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, van der Linden MP, Janssen GM, van Veelen PA, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(42):17372-7.

75. Wipke BT, Wang Z, Nagengast W, Reichert DE, Allen PM. Staging the initiation of autoantibody-induced arthritis: a critical role for immune complexes. *J Immunol.* 2004;172(12):7694-702.
76. GS F. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: Firestein GS BR, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, editor. *Kelley's Textbook of Rheumatology*,. 9th ed ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. p. 1059-108
77. Pablos JL, Canete JD. Immunopathology of rheumatoid arthritis. *Curr Top Med Chem.* 2013;13(6):705-11.
78. Genovese MC, Durez P, Richards HB, Supronik J, Dokoupilova E, Mazurov V, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis: a phase II, dose-finding, double-blind, randomised, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):863-9.
79. Wang J, Shan Y, Jiang Z, Feng J, Li C, Ma L, et al. High frequencies of activated B cells and T follicular helper cells are correlated with disease activity in patients with new-onset rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2013;174(2):212-20.
80. Lally F, Smith E, Filer A, Stone MA, Shaw JS, Nash GB, et al. A novel mechanism of neutrophil recruitment in a coculture model of the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3460-9.
81. Kiener HP, Niederreiter B, Lee DM, Jimenez-Boj E, Smolen JS, Brenner MB. Cadherin 11 promotes invasive behavior of fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum.* 2009;60(5):1305-10.
82. Lefevre S, Knedla A, Tennie C, Kampmann A, Wunrau C, Dinser R, et al. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nat Med.* 2009;15(12):1414-20.

83. Morris AJ, Steele J, White DA. The oral cleanliness and periodontal health of UK adults in 1998. *Br Dent J.* 2001;191(4):186-92.
84. Kassebaum NJ, Bernabe E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res.* 2014;93(11):1045-53.
85. Bravo-Pérez M C-PE. Encuesta de salud oral en España 2005. *RCOE.* 11(4):409-56.
86. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):99-112.
87. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000.* 1997;14:173-201.
88. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 2007;356(9):911-20.
89. Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation.* 2008;117(13):1668-74.
90. Ollikainen E, Saxlin T, Tervonen T, Suominen AL, Knuuttila M, Jula A, et al. Association between periodontal condition and hypertension in a non-smoking population aged 30-49 years: results of the Health 2000 Survey in Finland. *J Clin Periodontol.* 2014;41(12):1132-8.
91. Loos BG, John RP, Laine ML. Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanisms of action. *J Clin Periodontol.* 2005;32 Suppl 6:159-79.

92. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*. 2015;69(1):7-17.
93. Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, et al. Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol*. 1994;65(3):260-7.
94. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000*. 2007;43:160-232.
95. Milward MR, Chapple IL, Wright HJ, Millard JL, Matthews JB, Cooper PR. Differential activation of NF-kappaB and gene expression in oral epithelial cells by periodontal pathogens. *Clin Exp Immunol*. 2007;148(2):307-24.
96. Hujoel PP, White BA, Garcia RI, Listgarten MA. The dentogingival epithelial surface area revisited. *J Periodontal Res*. 2001;36(1):48-55.
97. Berglundh T, Donati M, Zitzmann N. B cells in periodontitis: friends or enemies? *Periodontol 2000*. 2007;45:51-66.
98. Matthews JB, Wright HJ, Roberts A, Cooper PR, Chapple IL. Hyperactivity and reactivity of peripheral blood neutrophils in chronic periodontitis. *Clin Exp Immunol*. 2007;147(2):255-64.
99. Figueredo CM, Gustafsson A, Asman B, Bergstrom K. Increased release of elastase from in vitro activated peripheral neutrophils in patients with adult periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1999;26(4):206-11.
100. Chapple IL, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *J Clin Periodontol*. 2007;34(2):103-10.

101. Matthews JB, Wright HJ, Roberts A, Ling-Mountford N, Cooper PR, Chapple IL. Neutrophil hyper-responsiveness in periodontitis. *J Dent Res.* 2007;86(8):718-22.
102. 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;66(5):1090-100.
103. de Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol.* 2008;35(1):70-6.
104. Marotte H, Farge P, Gaudin P, Alexandre C, Mouglin B, Miossec P. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(7):905-9.
105. Demmer RT, Molitor JA, Jacobs DR, Jr., Michalowicz BS. Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow-up study. *J Clin Periodontol.* 2011;38(11):998-1006.
106. Sjostrom L, Laurell L, Hugoson A, Hakansson JP. Periodontal conditions in adults with rheumatoid arthritis. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1989;17(5):234-6.
107. Scher JU, Ubeda C, Equinda M, Khanin R, Buischi Y, Viale A, et al. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3083-94.
108. Molitor JA AA, Wener MH, Michalowics BS, Gersuk VH. Moderate to severe periodontitis increases risk of rheumatoid arthritis in non-smokers and is

associated with elevated ACPA Titers: The ARIC Study. *Arthritis and Rheumatism*. 2009;60(S10):S433.

109. Hendler A, Mulli TK, Hughes FJ, Perrett D, Bombardieri M, Houry-Haddad Y, et al. Involvement of autoimmunity in the pathogenesis of aggressive periodontitis. *J Dent Res*. 2010;89(12):1389-94.

110. Dissick A, Redman RS, Jones M, Rangan BV, Reimold A, Griffiths GR, et al. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Periodontol*. 2010;81(2):223-30.

111. Xibille-Friedmann D M-RJ, Rodríguez-Amado J, Bustos-Rivera C, Sandoval-Ríos M, Montiel-Hernández JL. Periodontal disease and Clinical Activity of Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis and Rheumatism*.66(S10):S629.

112. Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, Afacan B, Han B, Toz H, et al. Differential expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin mRNA in periodontal diseases. *J Periodontal Res*. 2007;42(4):287-93.

113. Ogrendik M, Kokino S, Ozdemir F, Bird PS, Hamlet S. Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis. *MedGenMed*. 2005;7(2):2.

114. Moen K, Brun JG, Madland TM, Tynning T, Jonsson R. Immunoglobulin G and A antibody responses to *Bacteroides forsythus* and *Prevotella intermedia* in sera and synovial fluids of arthritis patients. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003;10(6):1043-50.

115. Moen K, Brun JG, Valen M, Skartveit L, Eribe EK, Olsen I, et al. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates

- trapping of a variety of oral bacterial DNAs. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(6):656-63.
116. Ziebolz D, Pabel SO, Lange K, Krohn-Grimberghe B, Hornecker E, Mausberg RF. Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2011;82(10):1424-32.
117. de Pablo P, Chapple IL, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(4):218-24.
118. Travis J, Pike R, Imamura T, Potempa J. Porphyromonas gingivalis proteinases as virulence factors in the development of periodontitis. *J Periodontal Res*. 1997;32(1 Pt 2):120-5.
119. Kinloch A, Lundberg K, Wait R, Wegner N, Lim NH, Zendman AJ, et al. Synovial fluid is a site of citrullination of autoantigens in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2287-95.
120. Nesse W, Westra J, van der Wal JE, Abbas F, Nicholas AP, Vissink A, et al. The periodontium of periodontitis patients contains citrullinated proteins which may play a role in ACPA (anti-citrullinated protein antibody) formation. *J Clin Periodontol*. 2012;39(7):599-607.
121. McGraw WT, Potempa J, Farley D, Travis J. Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from Porphyromonas gingivalis, peptidylarginine deiminase. *Infect Immun*. 1999;67(7):3248-56.
122. Quirke AM, Lugli EB, Wegner N, Hamilton BC, Charles P, Chowdhury M, et al. Heightened immune response to autocitrullinated Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):263-9.

123. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2662-72.
124. Rodriguez SB, Stitt BL, Ash DE. Expression of peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* in *Escherichia coli*: enzyme purification and characterization. *Arch Biochem Biophys.* 2009;488(1):14-22.
125. Harvey GP, Fitzsimmons TR, Dhamarpatni AA, Marchant C, Haynes DR, Bartold PM. Expression of peptidylarginine deiminase-2 and -4, citrullinated proteins and anti-citrullinated protein antibodies in human gingiva. *J Periodontal Res.* 2013;48(2):252-61.
126. de Pablo P, Dietrich T, Chapple IL, Milward M, Chowdhury M, Charles PJ, et al. The autoantibody repertoire in periodontitis: a role in the induction of autoimmunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):580-6.
127. Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Dent Res.* 2013;92(5):399-408.
128. Salemi S, Biondo MI, Fiorentino C, Argento G, Paolantonio M, Di Murro C, et al. Could early rheumatoid arthritis resolve after periodontitis treatment only?: case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(27):e195.
129. Payne JB, Golub LM, Thiele GM, Mikuls TR. The Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: A Periodontist's Perspective. *Curr Oral Health Rep.* 2015;2:20-9.

130. Golub LM, Payne JB, Reinhardt RA, Nieman G. Can systemic diseases co-induce (not just exacerbate) periodontitis? A hypothetical "two-hit" model. *J Dent Res.* 2006;85(2):102-5.
131. Ramamurthy NS, Greenwald RA, Celiker MY, Shi EY. Experimental arthritis in rats induces biomarkers of periodontitis which are ameliorated by gene therapy with tissue inhibitor of matrix metalloproteinases. *J Periodontol.* 2005;76(2):229-33.
132. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):197-208.
133. Krall EA. Osteoporosis and the risk of tooth loss. *Clin Calcium.* 2006;16(2):287-90.
134. Hernandez-Vigueras S, Martinez-Garriga B, Sanchez MC, Sanz M, Estrugo-Devesa A, Vinuesa TT, et al. Oral Microbiota, Periodontal Status and Osteoporosis in Postmenopausal Women. *J Periodontol.* 2015:1-15.
135. Pischon N, Pischon T, Kroger J, Gulmez E, Kleber BM, Bernimoulin JP, et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol.* 2008;79(6):979-86.
136. Pokrajac-Zirojevic V, Slack-Smith LM, Booth D. Arthritis and use of dental services: a population based study. *Aust Dent J.* 2002;47(3):208-13.
137. Howell TH. Blocking periodontal disease progression with anti-inflammatory agents. *J Periodontol.* 1993;64(8 Suppl):828-33.
138. Di Paola R, Mazzon E, Muia C, Crisafulli C, Terrana D, Greco S, et al. Effects of etanercept, a tumour necrosis factor-alpha antagonist, in an experimental model of periodontitis in rats. *Br J Pharmacol.* 2007;150(3):286-97.

139. Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves DT. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol.* 1998;160(1):403-9.
140. Takano M, Sugano N, Mochizuki S, Koshi RN, Narukawa TS, Sawamoto Y, et al. Hepatocytes produce tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in response to *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Res.* 2012;47(1):89-94.
141. Pers JO, Saraux A, Pierre R, Youinou P. Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2008;79(9):1645-51.
142. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol.* 2009;80(4):535-40.
143. Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2009;80(9):1414-20.
144. Mayer Y, Elimelech R, Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y, Machtei EE. Periodontal condition of patients with autoimmune diseases and the effect of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Periodontol.* 2013;84(2):136-42.
145. 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;85(1):57-67.
146. Coat J, Demoersman J, Beuzit S, Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Saraux A, et al. Anti-B lymphocyte immunotherapy is associated with

improvement of periodontal status in subjects with rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol.* 2015;42(9):817-23.

147. Iwahashi M, Yamamura M, Aita T, Okamoto A, Ueno A, Ogawa N, et al. Expression of Toll-like receptor 2 on CD16+ blood monocytes and synovial tissue macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(5):1457-67.

148. Havemose-Poulsen A, Sorensen LK, Bendtzen K, Holmstrup P. Polymorphisms within the IL-1 gene cluster: effects on cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures of patients with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2007;78(3):475-92.

149. Kobayashi T, Ito S, Kuroda T, Yamamoto K, Sugita N, Narita I, et al. The interleukin-1 and Fcγ receptor gene polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol.* 2007;78(12):2311-8.

150. Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG, Klump DG, Hinrichs JE, Segal NL, et al. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol.* 1991;62(5):293-9.

151. Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand.* 1964;22:121-35.

152. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 1975;25(4):229-35.

153. Tonetti MS, Claffey N, European Workshop in Periodontology group C. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. Group C consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2005;32 Suppl 6:210-3.

154. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994;843:1-129.
155. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42(6):1206-52.
156. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptacion del HAQ a la Poblacion Espanola. J Rheumatol. 1993;20(12):2116-22.
157. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1995;38(1):44-8.
158. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. Rheumatology (Oxford). 2003;42(2):244-57.
159. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. Rheum Dis Clin North Am. 2009;35(4):745-57, vii-viii.
160. Yavuzylmaz E, Yamalik N, Calguner M, Ersoy F, Baykara M, Yeniay I. Clinical and immunological characteristics of patients with rheumatoid arthritis and periodontal disease. J Nihon Univ Sch Dent. 1992;34(2):89-95.

161. Helminen-Pakkala E, Laine V. The relationship between periodontal findings and articular involvement in a group of subjects suffering from rheumatoid arthritis. *Proc Finn Dent Soc.* 1973;69(2):52-5.
162. 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.
163. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol.* 2001;72(6):779-87.
164. Lee JY, Choi IA, Kim JH, Kim KH, Lee EY, Lee EB, et al. Association between anti-*Porphyromonas gingivalis* or anti-alpha-enolase antibody and severity of periodontitis or rheumatoid arthritis (RA) disease activity in RA. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:190.
165. 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(11):1480-8.
166. Akinkugbe AA, Saraiya VM, Preisser JS, Offenbacher S, Beck JD. Bias in estimating the cross-sectional smoking, alcohol, obesity and diabetes associations with moderate-severe periodontitis in the Atherosclerosis Risk in Communities study: comparison of full versus partial-mouth estimates. *J Clin Periodontol.* 2015;42(7):609-21.
167. Van der Velden U, Abbas F, Armand S, Loos BG, Timmerman MF, Van der Weijden GA, et al. Java project on periodontal diseases. The natural development of periodontitis: risk factors, risk predictors and risk determinants. *J Clin Periodontol.* 2006;33(8):540-8.

168. Matuliene G, Pjetursson BE, Salvi GE, Schmidlin K, Bragger U, Zwahlen M, et al. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8):685-95.
169. Schatzle M, Faddy MJ, Cullinan MP, Seymour GJ, Lang NP, Burgin W, et al. The clinical course of chronic periodontitis: V. Predictive factors in periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2009;36(5):365-71.



## 1. ÍNDICE DE TABLAS

1. Características antropométricas, sociodemográficas y comorbilidades en la población total (AR y controles)
2. Prevalencia y nivel de Periodontitis en pacientes con Artritis Reumatoide (Anexo I)
3. Prevalencia y nivel de Periodontitis en controles (no-AR ) (Anexo I)
4. Prevalencia de Periodontitis en pacientes con Artritis Reumatoide y en controles
5. Asociación (OR) entre Periodontitis y Artritis Reumatoide ajustada según factores de confusión (Anexo I)
6. Características clínicas, actividad de la enfermedad y tratamiento de los pacientes con AR
7. Factores antropométricos, socio-demográficos y clínicos con influencia en la expresión de Periodontitis en los pacientes con Artritis Reumatoide
8. Descripción de los niveles de Periodontitis según grado de actividad de la Artritis Reumatoide
9. Distribución grupal de los niveles de severidad de Periodontitis según grado actividad global de la Artritis Reumatoide
10. Asociación entre tabaquismo y Periodontitis en pacientes con Artritis Reumatoide
11. Índices periodontales en población global de Artritis Reumatoide (casos) y población control
12. Parámetros periodontales según nivel de actividad global grupal de la enfermedad en pacientes con Artritis Reumatoide
13. Manifestaciones extraarticulares de la Artritis Reumatoide y nivel de enfermedad periodontal
14. Asociación Periodontitis y Osteoporosis
15. Presencia de anticuerpos antipéptidos citrulinados y Periodontitis
16. Niveles séricos de anticuerpos antipéptidos citrulinados y presencia de Periodontitis (Anexo I)
17. OR del riesgo de presentar anticuerpos antipéptidos citrulinados según número de bolsas periodontales mayores de 5mm

18. OR de riesgo de distintos títulos de ACPA para el nº de bolsas de 5mm, ajustado por edad y sexo
19. Influencia del tabaquismo en la Periodontitis y ACPA
20. Seropositividad y título de Factor Reumatoide en relación con Periodontitis (Anexo I)
21. Expresión de la Periodontitis según evolución de la enfermedad
22. Distribución de los pacientes según tiempo de evolución de la de la Artritis Reumatoide y nivel de Periodontitis (Anexo I)
23. Nivel de actividad global de la Artritis Reumatoide según tiempo de evolución de la enfermedad
24. Distribución global de pacientes en función del tratamiento y de los niveles de actividad de la Artritis Reumatoide
25. Nivel de actividad DAS28 previo según niveles de Periodontitis en pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con terapia biológica
26. Distribución grupal de pacientes en función del tratamiento y de los niveles de actividad de la Artritis Reumatoide (Anexo I)
27. Distribución del nivel de periodontitis según el grupo de tratamiento de la Artritis Reumatoide
28. Relación entre actividad de la Artritis Reumatoide y Periodontitis según tratamiento
29. Corticoterapia y Periodontitis (Anexo I)
30. Tratamiento y nivel de periodontitis, estratificado por tiempo de evolución de la enfermedad
31. Estudios de asociación entre la Artritis Reumatoide y la Periodontitis (Anexo I)
32. Estudios de asociación entre severidad de Artritis Reumatoide y Periodontitis (Anexo I)
33. Estudios de asociación o correlación entre niveles de ACPA en pacientes con Artritis Reumatoide y Periodontitis (Anexo I)
34. Estudios de valoración de los efectos del tratamiento de la Artritis Reumatoide en la Periodontitis (Anexo I)
35. Estudios de valoración del tratamiento periodontal en la Artritis Reumatoide (Anexo I)

## 2. ANEXO I. TABLAS

**Tabla 2.** Prevalencia y nivel de Periodontitis en pacientes con Artritis Reumatoide

	Enfermedad periodontal en AR (CASOS)			
	N	%	% Válido	% Acumulado
Sano	5	2,7	2,7	2,7
Periodontitis Nivel 1 T	98	52,4	52,4	55,1
Periodontitis Nivel 2 T	84	44,9	44,9	100
Total		100,0	100,0	100,0

Nivel 1 T: nivel 1 de periodontitis de Tonetti; Nivel 2 T: nivel 2 de periodontitis de Tonetti

**Tabla 3.** Prevalencia y nivel de Periodontitis en controles (no-AR )

	Enfermedad Periodontal en controles (no-AR)			
	N	%	% Válido	% Acumulado
Sano	53	33,7	33,7	33,7
Periodontitis Nivel 1 T	85	54,1	54,1	87,8
Periodontitis Nivel 2 T	19	12,1	12,1	100,0
Total	187	100,0	100,0	100,0

Nivel 1T: nivel 1 de periodontitis de Tonetti; Nivel 2 T: nivel 2 de periodontitis de Tonetti

**Tabla 5.** Asociación (OR) entre Periodontitis y Artritis Reumatoide ajustada según factores de confusión

	Odds Ratio	Std. Err.	z	P>z	Interval]
AR	16,24841	9,294899	4,87	0	49,85865
Sexo	1,567623	0,6598286	1,07	0,285	3,577018
Edad	1,00357	0,0095241	0,38	0,707	1,022411
Graffar					
1	1,374096	1,052793	0,41	0,678	6,168554
2	0,7498129	0,4938638	-0,44	0,662	2,726442
3	1,195794	0,7067544	0,3	0,762	3,808422
Limpieza dental anual	1,650764	0,6332326	1,31	0,191	3,501109
Tabaquismo					
1	1	(empty)			
2	1,251958	0,7066404	0,4	0,691	3,784704
Osteoporosis					
1	1,233058	0,6831985	0,38	0,705	3,652645
7	1	(empty)			
Alto nivel estres	1,725627	0,7631347	1,23	0,217	4,105623
IMC	1,039612	0,0463816	0,87	0,384	1,134611
HTA	0,8207824	0,4205938	-0,39	0,7	2,240833
IAM	1	(empty)			
_cons	0,2263304	0,3495226	-0,96	0,336	4,66934

**Tabla 16.** Niveles séricos de anticuerpos antipéptidos citrulinados y presencia de Periodontitis

Título ACPA	Severidad	Periodontitis	Total
	Nivel 1/No	Nivel 2	
Ausencia	32	24	56
	35,96	31,17	33,73
Bajo	20	10	30
	22,47	12,99	18,07
Moderado	18	25	43
	20,22	32,47	25,9
Alto	19	18	37
	21,35	23,38	22,29
Total	89	77	166
	100	100	100
			P=0.187
ACPA: anticuerpos antipéptidos citrulinados; Nivel 1 T: nivel 1 de periodontitis de Tonetti;			
Nivel 2 T: nivel 2 de periodontitis de Tonetti			

**Tabla 20.** Seropositividad de Factor Reumatoide y título en relación con Periodontitis

FR	No EP		Nivel 1T y 2T		Total		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Seronegativa	0	0	48	26,52	48	25,81	p=0,181
Seropositiva	5	100	133	73,48	138	74,19	
<b>TÍTULO</b>							
AUSENCIA	0	0	48	27,27	48	26,52	P=0,297
BAJO ( $\leq 90$ )	3	60	46	26,14	49	27,07	
MODERADO (91-300)	1	20	55	31,25	56	30,94	
ALTO (>300)	1	20	27	15,34	28	15,47	
Nivel 1 T: nivel 1 de periodontitis de Tonetti; Nivel 2 T: nivel 2 de periodontitis de Tonetti;							

**Tabla 22.** Distribución de los pacientes en relación al tiempo de evolución de la Artritis Reumatoide y según el nivel de Periodontitis

AR	Nivel 1T/No		Nivel 2T		Total		P
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
AR inicio	14	13,59	21	25	35	18,72	
establecida	89	86,41	63	75	152	81,28	0,047

Nivel 1T: nivel 1 de periodontitis de Tonetti; Nivel 2 T: nivel 2 de periodontitis de Tonetti; AR: Artritis Reumatoide

**Tabla 26.** Distribución grupal de pacientes en función del tratamiento y de los niveles de actividad de la Artritis Reumatoide

Tratamiento AR	Remisión/Baja		Moderada/Alta	Total			
	Nº	%		Nº	%	Nº	%
Sin TTº	3	3,61	7	6,73	10	5,35	
1 FAME	46	55,42	53	50,96	99	52,94	
T. Biológica	25	30,12	31	29,81	56	29,95	
≥2 FAMEs	9	10,84	13	12,5	22	11,76	0,772

TTº: tratamiento; FAME: fármaco modificador de la actividad de la enfermedad; AR: Artritis Reumatoide

**Tabla 29.** Corticoterapia y periodontitis

Corticoides	Periodontitis					
	No/Nivel 1T		Nivel 2T		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
No	60	58,25	39	46,43	99	52,94
Sí	43	41,75	45	53,57	88	47,06

Nivel 1 T: nivel 1 de periodontitis de Tonetti; Nivel 2 T: nivel 2 de periodontitis de Tonetti;

p=0,107

**Tabla 31.** Estudios de asociación entre la Artritis Reumatoide y la Periodontitis

AUTOR	LUGAR	TIPO	MUESTRA	PERIODONTITIS	AR	RESULTADOS ASOCIACIÓN
Mercado y cols. 2001	Australia	Casos-grupo control	130 pacientes; Casos: 65 pac AR; Control: 65 pac no AR 75% mujeres, Edad 56.4	Clasificación de Hugoson y Jordan Modificado (Pérdida ósea en OPG)	NAD, NAT, HAQ, EAV, VSG y PCR	<b>OR 2.47</b>
De Pablo y cols. 2008	EEUU	Casos-grupo control	4461 pacientes; 103 AR vs 4358 no AR; 57% mujeres, Edad 72	La presencia de 1 loc con PI o PS $\geq 4$ mm (Lewis 1996)	Criterios dg de la ACR	<b>OR 1.82</b>
Pischon y cols. 2008	Alemania	Casos-grupo control	109 pacientes; 57 AR vs 52 no AR; 49% mujeres, Edad 52.1	Media de PI $> 4$ mm	DAS 28 (VSG)	<b>OR 8.05</b>
Dissick y cols. 2010	EEUU	Casos-grupo control	104 pacientes; 69 AR vs 35 artrosis; 16% mujeres, Edad 60	Clasificación Armitage 1999	DAS 28 (VSG)	<b>OR 2.06</b>
Demmer y cols. 2011	EEUU	Cohortes	138 pacientes; 60% mujeres, Edad 47	Índice Periodontal de Russell	Criterios ARA y ICD.	<b>OR 1.85</b>
Joseph y cols. 2013	India	Casos-grupo control	212 pacientes; 100AR vs 112 no AR; 76% mujeres, Edad 46.54	Definición Page y Eke 2007	DAS 28 (VSG)	<b>OR 3.055</b>
ACR: American College of Rheumatology; NAD: número de articulaciones dolorosas; NAT: número de articulaciones tumefactas;						
HAQ: Health Assessment Questionnaire; DAS 28: Disease Activity Score sobre 28 articulaciones;						
EVA: escala analógica visual; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; AR: Artritis Reumatoide; OR: odd ratio.						

**Tabla 32.** Estudios de asociación entre severidad de Artritis Reumatoide y Periodontitis

AUTOR	LUGAR	TIPO ESTUDIO	MUESTRA	VARIABLES AR	RESULTADOS
Dissick y cols. 2010	EEUU	Casos-grupo control	104 pacientes; 69 AR vs 35 artrosis. 16% mujeres, Edad 60	NAD, NAT, HAQ, EAV, VSG y PCR.	No asociación
Joseph y cols. 2013	India	Casos-grupo control	212 pacientes; 100AR vs 112 no AR. 76% mujeres, Edad 46.54	Criterios dg ACR	No asociación
Mikuls y cols. 2014	EEUU, Nebraska	Casos-control	617 pacientes; 287 AR vs 330 artrosis. 76% mujeres, Edad 46.54	DAS 28(VSG)	Asociación de la Periodontitis con NAT y mayor índice DAS28 (PCR)
Xibille-Friedmann y cols. 2014	México	Transversal	48 pacientes con AR, 2 grupos: Alta actividad vs baja actividad. Edad media: 41.2 vs 43 años.	DAS 28(VSG)	Asociación negativa. (no valoran ttº)
ACR: American College of Rheumatology; NAD: número de articulaciones dolorosas; NAT: número de articulaciones tumefactas;					
HAQ: Health Assessment Questionnaire; DAS 28: Disease Activity Score sobre 28 articulaciones; EVA: escala analógica visual;					
VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad.					

**Tabla 33.** Estudios de asociación o correlación entre niveles de ACPA en pacientes con Artritis Reumatoide y Periodontitis

AUTOR	LUGAR	TIPO ESTUDIO	MUESTRA	RESULTADOS
Molitor y cols. 2009	EEUU	Cohortes	6616 pacientes	Niveles de ACPA > en pacientes con periodontitis moderada-severa (222.5 U vs. 8.4U)
Dissick y cols. 2010	EEUU	Casos-grupo control	104 pacientes; 69 AR vs 35 artrosis. 16% mujeres. Edad 60	56% de los pacientes con AR y ACPA positivos y 59% de los pacientes con AR y FR positivo presentaban periodontitis moderada a avanzada
De Pablo y cols. 2014	EEUU	Casos-control	194 pacientes; 96 Perio vs 98 no perio 60%, Edad 46	Mayor frecuencia de ACPAs en pacientes con periodontitis vs no periodontitis
Lee y cols 2015	Corea del Sur	Casos-grupo control	333 pacientes; 248 AR vs 85 controles; 87% mujeres, Edad 60	Los niveles de ACPAs se correlacionan con la severidad de periodontitis(r:0.30)
González y cols. 2015	EEUU, Nebraska	Casos-grupo control	617 pacientes; 287 AR vs 330 artrosis; 38% mujeres, Edad 59	> % de Niveles de ACPA en pacientes con Pérdida ósea >20%

ACPA: anticuerpos antipéptido citrulinado; FR: factor reumatoide; AR: Artritis Reumatoide.

**Tabla 34.** Estudios de valoración de los efectos del tratamiento de la Artritis Reumatoide en la Periodontitis

AUTOR	TIPO ESTUDIO	MUESTRA	PARÁMETROS	RESULTADOS
Dissick y cols. 2010 (EEUU)	Casos- grupo control	104 pacientes; 69 AR; FAME 91%, TB 29% 16% mujeres. Edad media 60.	IS, PS,IG, Rx	No asociación entre severidad de periodontitis y tratamiento
Pers y cols. al. 2008 (Francia)	Cohortes	2 grupos: 20 AR con IFX $\geq$ 22 meses en momento exploración y 20 sin IFX. De estos, 9 AR con IFX evaluados antes y después de 6 semanas.	IP, IGM, ISP, PS, PI	El IFX aumentó el IGM y el ISP, disminuyeron la PI y no afectó la profundidad de sondaje.
Mayer y cols. 2009 (Israel)	Transversal	30 pacientes: 10 con IFX; 10 sin IFX y 10 controles. 60% mujeres, Edad media 50.73	IP, IG, SS, PS, NIC, TNF- $\alpha$ en suero.	Pacientes en tratamiento con IFX < media de PS. (3.22 – 0.13 mm, 3.85 – 0.22 mm, and 3.77 – 0.20 mm)
Kobayashi y cols 2014 (Japón)	Cohortes	20 pacientes con ADA, evaluados antes y a los 3m	P, IG, SS, PS, NIC, TNF- $\alpha$ ,IL-6	Mejoría parámetros periodontales, menos IP
Kobayashi y cols 2014 (Japón)	Cohortes	2 grupos: 28 AR con TCZ y 27 AR sin TCZ, evaluados durante 8 semanas. 78 % mujeres. Edad media 60.3	IP, IG, SS, PS, NIC, TNF- $\alpha$ , IL-6 en suero, MMP-3.	Pacientes en tratamiento con TCZ mejor estado periodontal.
Coat y cols. 2015 (Francia)	Cohortes	21 pacientes con RTX. 70% mujeres. Edad media 60.8	IP, IG, SS, PS, PI clínica y nivel de TNF- $\alpha$ en el FCG.	Pacientes en tratamiento con RTX mejor estado periodontal (PS: 2.06 $\pm$ 0.37 vs 2.63 $\pm$ 0.73)
IP: índice de placa; IGM: índice gingival modificado; ISP: índice de sangrado papilar; PS: profundidad de sondaje;				
PI: pérdida de inserción; IG: índice gingival; SS: sangrado al sondaje; NIC: nivel de inserción clínico;				
FCG: fluido crevicular gingival; ISBC: índice de sangrado en boca completa;				
MMP-3: metaloproteinasas de matriz- 3; IFX: infliximab; ADA: adalimumab TCZ: tocilizumab, RTX: rituximab.				

**Tabla 35.** Estudios de valoración del tratamiento periodontal en la Artritis Reumatoide (Anexo 1)

ESTUDIO	NÚMERO DE PACIENTES Y TRATAMIENTO PERIODONTAL	DISEÑO DURACIÓN	PARÁMETROS	RESULTADOS SISTÉMICOS
Ribeiro et al.	AR control: n=16, IHO + limpieza supragingival AR intervención: n= 26, IHO + limpieza supragingival + RAR Edad media 51,6	Randomización no especificada. 3 meses	HAQ, FR, VSG	Disminución de la VSG en grupo experimental; no cambios en FR ni HAQ
Ortiz et al.	AR control: n=20, no tratamiento periodontal (10 con anti-TNF- $\alpha$ , 10 con FAME) AR intervención: n=20, RAR + IHO (10 con anti-TNF- $\alpha$ , 10 con FAME)	Randomizado 8 semanas	DAS28, EAV, VSG, TNF- $\alpha$	Disminución VSG, EAV y TNF- $\alpha$ en grupo de intervención
Al-Katma et al.	AR control: n=12, no tratamiento AR intervención: n=17, IHO+RAR Edad media 55,0	Randomizado Análisis sin intención de tratar. 8 semanas	DAS28, EAV, VSG,	Disminución VSG, EAV y DAS28 en grupo de intervención. No mejoría clínica articular
Pinho et al.	AR control: n=15, no tratamiento periodontal. AR control: n=15, extracción de boca completa, no visitas de seguimiento AR intervención: n=15, RAR2 grupos adicionales, n=15 cada uno, sin AR Edad media 50,0	No randomizado 6 meses	DAS28, EAV, VSG, TNF- $\alpha$	No mejoría reactantes fase aguda ni clínica articular. Mejoría niveles de TNF- $\alpha$ en grupo de intervención
Okada et al.	AR control: n=29, no tratamiento periodontal AR intervención: n=26, IHO + raspado supragingival Edad media 60,7	Randomizado 8 semanas	DAS28, EAV, VSG, PCR, TNF- $\alpha$ , ACPA, FR, anti P.gingivalis	Mejoría DAS28, PCR, IgG en suero para P.gingivalis y la citrulina en grupo intervención. No cambios en NAD, NAT, PCR, FR, ACPA.
Erciyas et al.	AR con DAS28 moderado-alto: n=30; AR con DAS28 bajo: n=30 Ambos grupos recibieron IHO + RAR	3 meses	DAS28, EAV, VSG, PCR, TNF- $\alpha$	Mejoría VSG, PCR, DAS28, TNF- $\alpha$ en ambos grupos
DAS28: Disease Activity Score (28 articulaciones); VSG: velocidad de sedimentación globular; IHO: instrucciones de higiene oral; RAR: raspado y alisado radicular;				
TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ; FR: factor reumatoide; ACPA: anticuerpos antipéptido citrulinado;				
EAV: escala analógica visual; NAD: número de articulaciones dolorosas; NAT: número de articulaciones tumefactas				

### 3. ANEXO II.

#### 3.1 Hoja Información y Consentimiento Informado Participación en Estudio

##### **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO**

##### **“ASOCIACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y ARTRITIS REUMATOIDE: EXPRESIÓN CLÍNICA Y RESPUESTA LA TRATAMIENTO.”**

Estimado/a Señor/a:

Su médico le ha solicitado participar en este estudio, ahora y en cumplimiento de la Ley 41/2002 del 14 de Noviembre “Básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica” reiteramos la explicación dada verbalmente ahora, por escrito, con objeto de que nos autorice a incluirlo en el mismo. Es importante que usted conozca y entienda la finalidad y los procedimientos llevados a cabo en este estudio; lea atentamente esta información y no dude en preguntar todas aquellas cuestiones que no le queden claras.

##### **ANTECEDENTES**

La enfermedad periodontal es una forma simple para referirse a cualquier tipo de proceso inflamatorio de las encías que afecta a los tejidos que fijan el diente a la encía y puede acabar destruyendo estos mecanismos de fijación y, por lo tanto, ocasiona la pérdida del diente. Este proceso inflamatorio o periodontitis es la causa más frecuente de pérdida de dientes o extracción de piezas dentarias en sujetos mayores de treinta y cinco años. La enfermedad periodontal puede producir también un daño en el resto del cuerpo o favorecer otras enfermedades. Se ha determinado que los factores de riesgo más frecuentes de la enfermedad periodontal son una base o

predisposición hereditaria, la presencia de bacterias que habitan en la boca y en las encías, la ausencia o mala técnica de higiene oral, el tabaco, el estrés, una alimentación deficiente, entre otros. Pero también se ha visto que ciertas enfermedades como la diabetes o la artritis reumatoide también pueden influir en su aparición o en que éstas sean más severas.

Por otra parte, la artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a las articulaciones y produce dolor, hinchazón, deformidad y pérdida de movilidad de las articulaciones. Esto se produce por una inflamación crónica de la membrana sinovial que es un tejido que recubre la articulación por dentro y que puede llevar a la destrucción del cartílago de las articulaciones y del hueso que la rodea, aunque también puede afectar otras partes del organismo.

La artritis reumatoide se presenta con más frecuencia en personas con una especial predisposición, sin embargo no es una enfermedad hereditaria. La causa es desconocida. Se han estudiado posibles causas como el tabaco, agentes infecciosos (bacterias, virus...) y aunque se han encontrado datos sugerentes en algunos casos, no hay evidencias que confirmen la implicación de uno en concreto. Se ha implicado a uno de los gérmenes que ocasiona la enfermedad periodontal en un mecanismo que podría favorecer el desarrollo posterior de la artritis reumatoide en sujetos que comparten cierta predisposición hereditaria. Este mecanismo implicaría la producción de un tipo de anticuerpos que son los anticuerpos antipeptidos citrulinados que podrían influir en el desarrollo de la enfermedad. Estos anticuerpos se determinan de modo habitual en los pacientes con artritis reumatoide para realizar el diagnóstico de dicha enfermedad e, incluso, como un posible marcador de severidad de la misma.

#### **OBJETIVO DEL ESTUDIO**

Es un estudio de observación para valorar la relación que puede haber entre la presencia de enfermedad periodontal y la expresión clínica de la artritis reumatoide y su posible influencia en la respuesta al tratamiento con

fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y biológicos utilizados de modo habitual en la artritis reumatoide, según las guías de actuación de las diversas sociedades científicas (Sociedad Española de Reumatología, Liga Europea contra Reumatismo, entre otras).

## DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

En el estudio participará el Serv. de Reumatología del Hospital Universitario de Canarias que incluirá pacientes de artritis reumatoide que hayan sido recientemente diagnosticados o que realicen el seguimiento de la enfermedad acuerdo con la práctica clínica habitual. Si usted cumple los criterios de inclusión se le invitará a participar y, además, de las exploraciones articulares y cuestionarios realizadas de modo habitual en la visita reumatológica realizada en la consulta externa del Hospital, Hospital de Día o en los CAEs, se le dará cita para una visita en la clínica dental para realizar la exploración dental.

La visita en la clínica dental consistirá en un examen de la boca y de las encías para ver el estado de salud periodontal y oral del paciente. Se tomarán registros en las encías de todos los dientes, salvo en los terceros molares o "muelas del juicio" y en los implantes dentales si los tuviera, mediante la utilización de una sonda periodontal que es un instrumento calibrado, como una regla, de extremo romo, que facilita la medición de unas bolsas en las encías debido a la inflamación y su nivel de profundidad, así como el grado de retracción de la encía en 6 localizaciones por diente. Este proceso no es doloroso y es mínimamente invasivo. Se le explora para ver si existe sólo inflamación de la encía o gingivitis, o ver si es un grado más avanzado de enfermedad periodontal o periodontitis. Se realizará también una serie radiográfica periapical completa, como procedimiento estándar radiológico en la clínica odontológica, con el fin de ver el patrón de pérdida ósea que presenta el paciente. Este examen consiste en la toma de diversas radiografías de pequeño tamaño de distintas áreas de la boca. Para ello se coloca una pequeña placa radiográfica en la cara interna de los dientes y molares, a la vez que se proyecta sobre ella el tubo del aparato de rayos X. Usaremos

radiografías digitales que reducen muy considerablemente la cantidad de radiación con respecto a la radiología convencional.

Usted es responsable de seguir las instrucciones de tratamiento que le indique su médico y deberá acudir a la visita habitual para seguimiento de su enfermedad reumatológica. Su participación en el estudio implica que permita a su médico recopilar datos médicos de su historia clínica y del tratamiento de su enfermedad así como a los profesionales odontólogos realizar un examen de su salud bucodental.

#### **RIESGOS DEL ESTUDIO**

No se prevé que su participación en el estudio pueda resultar perjudicial para su salud.

#### **BENEFICIOS DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO**

El beneficio que obtendrá será el **identificarle la presencia de enfermedad periodontal** que puede afectar su salud dental y que podría influir en la actividad de su enfermedad reumática. Se le entregará un pequeño informe con el diagnóstico encontrado en la exploración dental.

No percibirá ninguna remuneración económica ni se le va a realizar ningún tratamiento dental.

Su enfermedad reumática de base seguirá siendo controlada como se realiza de modo habitual en el Serv. de Reumatología (consulta externas hospitalarias, Hospital de Día o CAEs respectivos).

#### **OBLIGACIONES**

Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Usted puede negarse a participar. Así mismo, podrá retirarse del estudio en cualquier

momento sin que de ello se derive ningún perjuicio, ni pérdida de los beneficios sanitarios a los que Usted tiene derecho.

#### **AVANCES EN EL CONOCIMIENTO**

Usted será informado de los hallazgos que se encuentren en la exploración de boca y dientes realizados y que puedan influir en su salud.

#### **CONFIDENCIALIDAD**

Siguiendo la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, Protección de datos de carácter personal y el RD 1720/2007 de 21 de Diciembre y el resto de legislación aplicable, todos los datos recogidos en el transcurso del estudio serán tratados de forma estrictamente confidencial y serán utilizados únicamente para la valoración del estudio sin desvelar en ningún momento los datos de su identificación. Todas las personas que forman parte del equipo investigador están obligadas a mantener el secreto profesional.

#### **COMITÉ ÉTICO**

El presente estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica de este hospital.

**DECLARACIÓN**

D/DÑA: \_\_\_\_\_ con D.N.I. \_\_\_\_\_

Mediante el presente documento DOY MI AUTORIZACION para participar en este estudio.

- o He leído la información y he podido hacer preguntas sobre la misma, entendiendo la finalidad y los procedimientos que se llevarán a cabo en el estudio.
- o Considero que la información recibida es suficiente y la comprendo.
- o He hablado con el Dr/a. \_\_\_\_\_ (investigador).
- o Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta en mis cuidados médicos.

Y para que así conste, firmo el presente documento, después de haberlo leído y comprendido, y por mi propia voluntad.

En Santa Cruz de Tenerife, a ..... de..... de 20.....

Firma del Participante

Firma del Investigador

D/Dº \_\_\_\_\_ con D.N.I. \_\_\_\_\_

soy testigo de que D/DÑA \_\_\_\_\_ con D.N.I. \_\_\_\_\_

ha leído la información y ha podido hacer preguntas sobre la misma, entendiendo la finalidad y los procedimientos que se llevarán a cabo en el estudio.

En Santa Cruz de Tenerife, a..... de.....de 20....

### 3.2 Consentimiento Informado para la Obtención de Imágenes

#### **MODELO CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA FONDO DOCUMENTAL**

D./Dña. \_\_\_\_\_, con DNI nº \_\_\_\_\_

En su caso, su representante legal:

D./Dña. \_\_\_\_\_, con DNI nº \_\_\_\_\_

En calidad de \_\_\_\_\_, con domicilio \_\_\_\_\_

Por la presente **AUTORIZO:**

Al Dr. /Dra. \_\_\_\_\_, del centro \_\_\_\_\_, para que las imágenes radiológicas, fotos clínicas o vídeos clínicos tomadas por el Dr./Dra. para documentar mejor el caso, puedan ser utilizadas por él/ella con fines docentes, de investigación y científicos.

Asimismo, confirmo que el Dr./Dra. me ha informado de las garantías que se tomarán para garantizar el anonimato (pixelación del rostro y de cualquier otro signo distintivo, por ejemplo: tatuajes y marcas físicas, antes de subirlas al fondo documental), siempre preservando mi intimidad sin que en ningún caso se revele mi identidad.

#### **DECLARO QUE:**

He comprendido las explicaciones que me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el personal facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar las observaciones y ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, **OTORGO MI CONSENTIMIENTO PARA LA TOMA DE IMÁGENES RADIOLÓGICAS, FOTOS CLÍNICAS O VÍDEOS DE MI CASO CON LA FINALIDAD DE:**

Investigación, fines docentes y de divulgación científica

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Firma del paciente o persona responsable: \_\_\_\_\_

Firma del Dr./Dra: \_\_\_\_\_

## 4. ANEXO III. Definición de Índices

### 4.1 Criterios de la Clasificación EULAR / ACR 2010

Los nuevos criterios clasifican una enfermedad como AR definida si se presenta sinovitis en al menos una articulación en ausencia de un diagnóstico que lo justifique y una puntuación de 6 (de un total de 10) en cuatro dominios que se muestran en Tabla 1.

- Número y lugar de afectación articular (0-5)
- Anormalidades serológicas (0-3)
- Elevación de reactantes de fase (0-1)
- Duración de la sintomatología (0-1)

No obstante, un reumatólogo puede diagnosticar un sujeto de AR aunque no cumpla criterios o tenga manifestaciones no incluidas en los criterios.

Tabla 1. Criterios ACR/EULAR para clasificación Artritis Reumatoide

<b>Criterios de la American Rheumatism Association/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2010 para la clasificación de artritis reumatoide</b>	
Población diana:	
1. Sinovitis (inflamación) confirmada en al menos 1 articulación	
2. Sinovitis no explicada por otra enfermedad	
Se precisa un índice $\geq 6/10$ para la clasificación de AR definida	
<b>Afectación articular<sup>a</sup></b>	
1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	3
> 10 articulaciones (al menos una pequeña) <sup>b</sup>	5
<b>Serología<sup>c</sup></b>	
ACPA y FR ambos negativos	0
ACPA o FR ambos positivos (títulos bajos)	2
ACPA o FR ambos positivos (títulos altos)	3
<b>Reactantes de fase aguda</b>	
PCR y VSG normales	0
PCR o VSG elevados	1
<b>Duración de los síntomas</b>	
< 6 semanas	0
$\geq 6$ semanas	1

<sup>a</sup>La afectación articular se refiere a cualquier articulación dolorosa o inflamada en la exploración, que puede ser confirmada por pruebas de imagen. Las articulaciones interfalángicas distales, primeras carpometacarpianas y primeras metatarsofalángicas son excluidas de la valoración.

– Articulaciones grandes: hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos.

– Articulaciones pequeñas: metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, 2.<sup>a</sup> a 5.<sup>a</sup> metatarsofalángicas, interfalángicas del pulgar y muñecas.

<sup>b</sup>En esta categoría, al menos una articulación afectada debe ser pequeña. Puede incluir combinaciones de grandes y pequeñas, así como otras articulaciones en distintas localizaciones (temporomandibular, acromioclavicular, esternoclavicular, etc.).

<sup>c</sup>Se consideran títulos bajos valores  $\leq 3$  veces mayores que el límite superior de la normalidad. Títulos altos, valores  $> 3$  veces el límite superior de la normalidad. En caso de que solo conozcamos si el factor reumatoide es positivo o negativo (y no su titulación), un resultado positivo se puntuará como positivo-bajo. ACPA: anticuerpos antipéptidos citrulinados; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

## 4.2 Índices de Actividad de Artritis Reumatoide

- **DAS28 (VSG):**

Incluye 4 variables: recuento de articulaciones dolorosas (0-28), recuento de articulaciones tumefactas (0-28), valoración de la actividad por el paciente (VAS 0-10cm), VSG(mm/h).

- Remisión <2,6
- Baja Actividad 2,6 - 3,2
- Moderada 3,2 – 5,1
- Alta > 5,1

Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1): 44-8.

- **DAS 28 (PCR):**

Incluye 4 variables: recuento de articulaciones dolorosas (0-28), recuento de articulaciones tumefactas (0-28), valoración de la actividad por el paciente (VAS 0-10cm), PCR (mg/dl).

- **SDAI (Simplified Disease Activity Index)**

Se realiza la suma aritmética de 5 variables: recuento de articulaciones dolorosas (0-28), recuento de articulaciones tumefactas (0-28), valoración de la actividad por el médico (VAS 0-10cm), valoración de la actividad por el paciente (VAS 0-10cm) y PCR (mg/dl, normal <1).

**RANGO:**

- Remisión < 3,3
- Baja Actividad 3,3 -11
- Moderada 11-26
- Alta > 26

Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, van Riel PL, Tugwell P. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003; 42(2): 244-57.

Tabla 2. Puntos de corte para las categorías de actividad según el DAS, DAS28 y SDAI

	Categoría	Definición original	Nueva definición propuesta
DAS	Remisión	<1,6	
	Actividad baja	<2,4	
	Actividad moderada	2,4 <DAS <3,7	
	Actividad alta	≥ 3,7	
DAS 28	Remisión	< 2,6	< 2,4
	Actividad baja	<3,2	< 3,6
	Actividad moderada	3,2 <DAS 28 < 5,1	3,6 < DAS 28 < 5,5
	Actividad alta	≥ 5,1	≥ 5,5
SDAI	Remisión	< 5	< 3,3
	Actividad baja	< 20	< 11
	Actividad moderada	20 < SDAI < 40	11 < SDAI < 26
	Actividad alta	≥ 40	≥ 26

## 4.3 Definición de Respuesta EULAR (DAS 28)

DAS28 actual	Disminución en el DAS28		
	>1,2	1,2 - 0,6	<0,6
<3,2	Satisfactoria	Insatisfactoria	
3,2 - 5,1			
>5,1			

Tabla 3. Definición de respuesta de EULAR (DAS 28)

## 5. ANEXO IV. Cuaderno de Recogida de Datos (CRD)

## 5.1 ODONTOGRAMA

<b>CIP:</b>		
	<b>Fecha:</b>	
<b>Visita al dentista una vez al año:</b>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<b>¿Se hace una limpieza dental al año?</b>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<b>Boca seca:</b>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
¿ Tiene sensación de boca seca desde hace más de 3 meses?		
¿ Tiene inflamación recurrente de alguna glándula salival?		

¿ Bebe con frecuencia líquido para ayudarse durante las comidas?		
<b>Signos de boca seca:</b>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<b>Escasa reserva salival sublingual</b>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<b>Lengua seca fisurada</b>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<b>Queilitis</b>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<b>Candidiasis Eritematosa Crónica</b>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<b>Caries (sicca)</b>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<b>Otros hallazgos</b>	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Tipo:		

5.2 PERIODONTOGRAMA

Estudio ArtReu														
EVALUACIÓN SCREENING														
Evaluidor														
Fecha														
<b>Datos de filiación</b>							<b>Criterios de inclusión y exclusión</b>							
Código paciente							<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b> (SI/No)							
Sexo (1 varón, 2 hembra)							Presencia de al menos 4 dientes							<input type="checkbox"/>
Año de nacimiento														
Fumador > 9 cig/día (SI/No)														
¿Cuántos cigarrillos al día?														
¿Desde cuándo?														
Enfermedades sistémicas (SI/No)							<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b> (SI/No)							
Descripción							Tratamiento quirúrgico durante los 6 meses previos							<input type="checkbox"/>
Medicación (SI/No)							Tratamiento quirúrgico durante los 12 meses previos							<input type="checkbox"/>
Descripción							Tratamiento ATB en los 6 meses previos							<input type="checkbox"/>
Alto nivel de estrés (SI/No)														<input type="checkbox"/>
Alergias conocidas (SI/No)														<input type="checkbox"/>
Radiografías Periapicales (SI/No)														<input type="checkbox"/>
<b>CONSENTIMIENTO INFORMADO</b> <input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO														
Estudio ArtReu														
EVALUACIÓN														
Evaluidor														
Fecha														
Código del paciente														
<b>1. Mediciones basales</b>														
<b>Índice de Placa (Silness y Loe 1964)</b>														
VESTIBULAR	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
PALATINO														
LINGUAL														
VESTIBULAR														
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
<b>Nivel de Inserción Clínico</b>														
VESTIBULAR	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
PALATINO														
LINGUAL														
VESTIBULAR														
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
<b>Profundidad de Sondaje</b>														
VESTIBULAR	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
PALATINO														
LINGUAL														
VESTIBULAR														
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
<b>Recesión</b>														
VESTIBULAR	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
PALATINO														
LINGUAL														
VESTIBULAR														
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
<b>Sangrado sondaje (Ainamo &amp; Bay 1975)</b>														
VESTIBULAR	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
PALATINO														
LINGUAL														
VESTIBULAR														
	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

5.3 Cuaderno de Recogida de Datos de Artritis Reumatoide (CRD)

C I P:

Fecha:

Sólo rellene este apartado

Por favor, le agradeceríamos que contestara las siguientes preguntas un día antes de la consulta con su reumatólogo.

1) ¿Cómo se encuentra su artritis hoy en comparación con la última visita?

Mucho mejor   
  Algo mejor   
  Igual   
  Algo peor   
  Mucho peor

2) ¿Cuánto dolor ha notado durante la última semana?

Ningún dolor Máximo dolor

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3) En general, ¿cómo se ha encontrado su artritis durante la última semana?

Muy bien Muy mal EGP (0-100)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

---

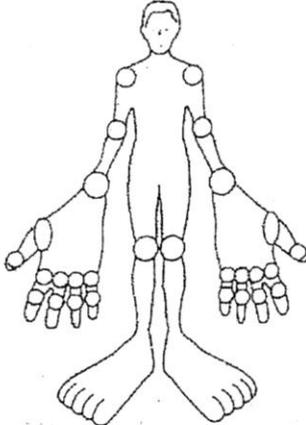
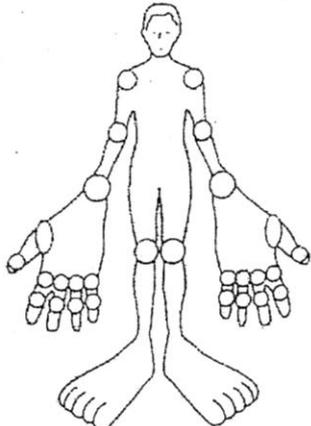
Médico

Evaluación global de la enfermedad efectuada por el médico.

Muy bien Muy mal

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- NAT:
- NAD:
- IR:
- VSG:    / PCR:

DAS 28 = \_\_\_\_\_

SDAI = \_\_\_\_\_

**CRD ARTRITIS REUMATOIDE**

CRD AR Y ENF. PERIODONTAL				Etiqueta: Nombre/Hª			
CIP							
Fecha evaluación:							
FN: / /	Edad:	DG:					
Sexo:	V <input type="checkbox"/>	M <input type="checkbox"/>					
Raza: caucásica <input type="checkbox"/>	hispana <input type="checkbox"/>	Otras:					
Factor reumatoide:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>					
Título:							
APCA:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>					
Título:							
Fecha inicio 1º síntoma:							
Fecha dg:							
Años evolución:							
TTº GC actual:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>					
Dosis actual:	mg/d	Dosis media:		Años:			
TTº AINE:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Tipo AINE:				
TTº FAME:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Dosis:	FI:	FF:	Motivo susp	
FAME 1:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>					
FAME 2:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>					
FAME 3:	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>					

TTº biológico:	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	Dosis:	FI:	FF:	Motivo susp
Anti-TNF (1)	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>				
Anti-TNF (2)	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>				
Anti-TNF (3)	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>				
TCZ ev/sc	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>				
RTX	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>				
Abatacept ev/sc	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>				

Clase funcional:	I	<input type="checkbox"/>	II	<input type="checkbox"/>	III	<input type="checkbox"/>	IV	<input type="checkbox"/>
Manifestaciones extraarticulares al dg o durante seguimiento:					Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
Tipo manif. Extrart:								
Daño radiológico:	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>				
INICIO:	Erosiones manos :	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>			
	Erosiones pies:	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>			
SEGUIMIENTO:	Erosiones manos :	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>			
	Erosiones pies:	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>			
Score modif.Sharp/van der	van der Heijde:			MANOS:				
				PIES:				

<b>Nivel estudios:</b>	
1. Sin estudios <input type="checkbox"/>	2. Estudios 1º o equiv. <input type="checkbox"/>
3. Enseñanza general 2ª 1º ciclo <input type="checkbox"/>	4. Enseñanza general 2ª 2º ciclo <input type="checkbox"/>
5. Enseñanza profesional 2º grado <input type="checkbox"/>	6. Enseñanzas profesionales sup <input type="checkbox"/>
7. Estudios universitarios o equiv. <input type="checkbox"/>	
<b>Actividad profesional:</b>	
1. Sin estudios <input type="checkbox"/>	2. inactivo laboral <input type="checkbox"/>
3. baja médica <input type="checkbox"/>	4. ama de casa <input type="checkbox"/>
5. jubilado <input type="checkbox"/>	6. activo laboral <input type="checkbox"/>
<b>Escala Graffar:</b>	
<b>Tabaquismo:</b> Si <input type="checkbox"/>	<b>IPA:</b> No <input type="checkbox"/> EX <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/>
<b>Diabetes mellitus:</b> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> Esteroidea <input type="checkbox"/>
<b>Osteoporosis:</b> Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
<b>Año:</b>	
	<b>T-score c.lumbar:</b>
	<b>T-score cuello fem:</b>

		<b>Fecha evaluación:</b>	
		<b>CIP</b>	
<div style="border: 1px solid blue; padding: 20px; margin: 10px auto; width: 80%;"> <p><i>Etiqueta: Nombre/Hª</i></p> </div>			
<b>Hb:</b>	<b>Hto:</b>	<b>Plaquetas:</b>	
<b>VSG:</b>	<b>PCR:</b>		
<b>NAD:</b>	<b>NAT:</b>	<b>EVAp:</b>	<b>EVAm:</b>
<b>DAS 28(VSG):</b>	<b>DAS 28(PCR):</b>		
<b>SDAI (NAT+ NAD+PCR+EVAp +EVAm):</b>			
<b>CDAI (NAT+NAD+ EVAp + EVA m):</b>			
<b>HAQ:</b>			
<b>Peso:</b>	<b>Talla:</b>	<b>IMC:</b>	

## 6. ANEXO V.

### 6.1 Estratificación Socioeconómica: ESCALA GRAFFAR

- Esquema internacional basado en el estudio de las características sociales de la familia:
  - Profesión del padre, nivel de instrucción, fuentes de ingreso familiar y aspecto y comodidad de la zona donde la familia habita.

<b>Profesión del jefe del hogar</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Profesión universitaria</li> <li>2. Profesión técnica y superior o medianos comerciantes o productores.</li> <li>3. Empleados sin profesión universitaria. Bachiller técnico, pequeños comerciantes o productores.</li> <li>4. Obreros especializados, parte de los trabajadores del sector informal de la economía ( que no posean título profesional)</li> <li>5. Obreros no especializados y otra parte del sector informal de la economía</li> </ol>
<b>Nivel de instrucción del esposo/a o cónyuge</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Enseñanza universitaria o equivalente</li> <li>2. Enseñanza 2ª completa</li> <li>3. Enseñanza 2ª incompleta</li> <li>4. Enseñanza primaria o alfabeto ( con algún grado de instrucción primaria)</li> <li>5. Analfabetos</li> </ol>
<b>Principal fuente de ingreso del hogar</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fortuna heredada o adquirida</li> <li>2. Ganancias, beneficios, honorarios profesionales</li> <li>3. Sueldo mensual</li> <li>4. Salario semanal, por día. Entrada a destajo</li> <li>5. Donaciones de origen público o privado</li> </ol>

<b>Condiciones alojamiento</b>	<b>de</b>	<p>1. Viviendas con óptimas condiciones sanitarias y ambiente de gran lujo y amplios espacios</p> <p>2. Viviendas con óptimas condiciones sanitarias en ambiente scon lujo, sin exceso y suficientes espacios</p> <p>3. Viviendas con buenas condiciones sanitarias en espacios reducidos o no, pero siempre menores que en las viviendas 1 y 2</p> <p>4. Vivienda con ambientes espaciosos o reducidos y/o con deficiencias en algunas condiciones sanitarias</p> <p>5. Rancho o viviendas con espacios insuficientes y condiciones sanitarias marcadamente inadecuadas</p>
--------------------------------	-----------	--

- Se atribuye una puntuación para cada uno de los cinco criterios que la clasificación enumera.

TOTAL	ESTRATO SOCIAL	DENOMINACIÓN
4-6	I	CLASE ALTA
7-9	II	CLASE MEDIA
10-12	III	CLASE BAJA
13-16	IV	POBREZA RELATIVA
17-20	V	POBREZA CRÍTICA

- Los estratos I y II pertenecen al más alto nivel de bienestar, mientras que las familias en pobreza relativa pertenecen a los estratos más elevados IV y V.

<b>ESCALA GRAFFAR</b>
-----------------------

HOJA DE ESTRATIFICACIÓN SOCIAL (según la escala modificada por Hernán Méndez C.)

CENTRO N°:  INICIALES:PACIENTE N°: 

	PUNTAJE
<b>PROFESIÓN</b>	
<b>UNIVERSITARIA</b> Egresados universitarios, propietarios de empresa, ejecutivos	1
<b>TÉCNICOS</b> Medianos comerciantes o productores, técnicos medios, peritos, artistas	2
<b>EMPLEADOS</b> Pequeños comerciantes o productores, egresados de cursos cortos	3
<b>OBREROS ESPECIALIZADOS</b> Chófer, pintor, agricultor, etc. ama de casa que tenga educación primaria o incompleta	4
<b>OBREROS NO ESPECIALIZADOS</b> Jornaleros, vendedores, servicio doméstico, etc, ama de casa sin escolaridad	5
<b>NIVEL DE INSTRUCCIÓN</b>	
<b>UNIVERSITARIA</b> Egresados de universidades, pedagógico, instituto universitario	1
<b>SECUNDARIA COMPLETA</b> Normalista, bachiller, técnicos medios	2
<b>SECUNDARIA INCOMPLETA</b> 2º año de educación media o normal	3
<b>ALFABETAS</b> Tiene algún grado de educación primaria	4
<b>ANALFABETAS</b> Personas que no saben leer ni escribir	5
<b>FUENTE DE INGRESO</b>	
<b>RENTAS</b> Fortuna heredada o adquirida	1
<b>GANANCIAS</b> Honorarios utilidades	2
<b>SUELDO</b> Remuneración mensual empleados	3
<b>SALARIO</b> Remuneración semanal por tarea o destajo. Pequeños negocios	4
<b>DONACIONES</b> Ayudas otorgadas por organismos	5
<b>CONDICIONES DE ALOJAMIENTO</b>	
<b>ÓPTIMAS CONDICIONES EN AMBIENTE DE LUJO</b> Urbanizaciones elegantes, ambientes espaciosos	1
<b>ÓPTIMAS CONDICIONES SANITARIAS SIN LUJO</b> Urbanizaciones residenciales, ambientes espaciosos	2
<b>BUENAS CONDICIONES SANITARIAS</b> Zonas residenciales, comerciales, industriales, espacios reducidos	3
<b>DEFICIENCIA DE ALGUNAS CONDICIONES SANITARIAS</b> Urbanizaciones de interés social, barrios obreros	4
<b>CONDICIONES SANITARIAS INADECUADAS</b> Barrios marginales, viviendas rurales en malas condiciones, damnificados	5

SUMATORIA: A \_\_\_\_\_ + B \_\_\_\_\_ + C \_\_\_\_\_ + D \_\_\_\_\_ =

## 6.2 Cuestionario Health Assessment Questionnaire (HAQ)

**Versión Española del Health Assessment Questionnaire (HAQ)**

Traducida y adaptada por J. Esteve-Vives, E. Batlle-Gualda, A. Reig y Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española

Durante la <u>última semana</u> , ¿ha sido usted capaz de...		Sin dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo
Vestirse y atarse	1) Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2) Enjabonarse la cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Levantarse	3) Levantarse de una silla sin brazos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4) Acostarse y levantarse de la cama?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comer	5) Cortar un filete de carne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	6) Abrir un cartón de leche nuevo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	7) Servirse la bebida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Caminar	8) Caminar fuera de casa por un terreno llano?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	9) Subir cinco escalones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Higiene	10) Lavarse y secarse todo el cuerpo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	11) Sentarse y levantarse del retrete?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	12) Ducharse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alcanzar	13) Coger un paquete de azúcar de 1 Kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	14) Agacharse y recoger ropa del suelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prensión	15) Abrir la puerta de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	16) Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	17) Abrir y cerrar los grifos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras	18) Hacer los recados y las compras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	19) Entrar y salir de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	20) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

0	0.000
1	0.125
2	0.250
3	0.375
4	0.500
5	0.625
6	0.750
7	0.875
8	1.000
9	1.125
10	1.250
11	1.375
12	1.500
13	1.625
14	1.750
15	1.875
16	2.000
17	2.125
18	2.250
19	2.375
20	2.500

Señale para qué actividades necesita la ayuda de otra persona:

- .. Vestirse, asearse      .. Caminar, pasear      .. Abrir y cerrar cosas (prensión)  
.. Levantarse      .. Higiene personal      .. Recados y tareas de casa  
.. Comer      .. Alcanzar

Señale si utiliza alguno de estos utensilios habitualmente:

- .. Cubiertos de mango ancho      .. Abridor para tarros previamente abiertos  
.. Bastón, muletas, andador o silla de ruedas  
.. Asiento o barra especial para el baño  
.. Asiento alto para el retrete