



**FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA**

MANIFESTACIONES ORALES DEL PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDE

**PROGRAMA DE DOCTORADO FISIOPATOLOGÍA DEL APARATO
ESTOMATOGNÁTICO**

TESIS DOCTORAL

DOCTORANDO: Javier Silvestre Rangil

DIRECTORES: Jose Vicente Bagán Sebastián

Francisco Javier Silvestre Donat



UNIVERSIDAD DE VALENCIA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

Prof. Dr. José Vicente Bagán Sebastián,
CATEDRÁTICO DE ESTOMATOLOGÍA de la Facultad de Medicina y
Odontología de la Universidad de Valencia.

CERTIFICO:

Que Don JAVIER SILVESTRE RANGIL, licenciado en Odontología, ha efectuado bajo mi dirección, la presente tesis Doctoral, titulada **“MANIFESTACIONES ORALES DEL PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDE.”**, para optar al grado de Doctor.

Para que así conste, firmo la presente en Valencia, veintinueve de Mayo de dos mil catorce.

Fdo.: Prof. Dr. J. V. Bagán Sebastián



UNIVERSIDAD DE VALENCIA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

Prof. Dr. Francisco Javier Silvestre Donat,
PROFESOR TITULAR DE ESTOMATOLOGÍA de la Facultad de
Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia.

CERTIFICO:

Que Don JAVIER SILVESTRE RANGIL, licenciado en Odontología, ha
efectuado bajo mi dirección, la presente tesis Doctoral, titulada
**“MANIFESTACIONES ORALES DEL PACIENTE CON ARTRITIS
REUMATOIDE.”**, para optar al grado de Doctor.

Para que así conste, firmo la presente en Valencia, veintinueve de Mayo de
dos mil catorce.

Fdo.: Prof. Dr. F. J. Silvestre Donat

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría agradecer a mis directores, tanto al profesor José Vicente Bagán Sebastián, como al profesor Francisco Javier Silvestre Donat, el tiempo, la dedicación y las directrices que me han marcado, sin las cuales no hubiese podido llevar a buen puerto este trabajo. Especialmente quiero agradecer al profesor Bagán la excelente formación de postgrado que me ha dado y la forma en que me hizo disfrutar la medicina y cirugía oral.

También quisiera dar las gracias al Servicio de Reumatología del Hospital Dr. Peset de Valencia, especialmente al Dr. Román y el Dr. Alegre, por habernos ayudado a conseguir a los pacientes con Artritis reumatoide tan necesarios en este estudio.

No podría olvidarme de todos los compañeros que de algún modo han compartido o me han ayudado de algún modo en este largo trayecto. Cristina, Estela, Esther, Pedro, M^aGracia, Maria...

Pasando al ámbito personal, les agradezco a mis padres su confianza, su apoyo y sobre todo su paciencia en los momentos de agobio.

Por último no me puedo olvidar de mi hermana, mi familia y todos los amigos que comparten la vida conmigo.

*“Y si fuera mi vida una escalera
Me la he pasado entera
Buscando el siguiente escalón.”*

Roberto Iniesta

00. ÍNDICE

1. Introducción.....	1
2. Revisión de la literatura.....	5
2.1. Artritis reumatoide.....	7
2.2. Enfermedad periodontal.....	17
2.3. Relación entre la AR y la EP.....	21
2.3.1. Relación inflamatoria entre las dos enfermedades.....	22
2.3.2. Las bacterias como desencadenantes de la EP y la AR.....	24
2.3.3. Relación entre los mediadores inflamatorios presentes en la AR y la EP.....	27
2.3.4. Otros marcadores bioquímicos.....	31
2.3.5. Evidencia clínica de la relación entre las enfermedades.....	32
2.4. La saliva como método diagnóstico de enfermedades sistémicas.....	35
2.5. La función salival en pacientes con artritis reumatoide.....	38
3. Hipótesis de trabajo.....	41
4. Objetivos de trabajo.....	45
5. Material y método.....	49
5.1. Tipo de estudio propuesto.....	51
5.2. Selección y muestra de pacientes.....	51
5.2.1. Población del estudio.....	51
5.2.2. Criterios de inclusión.....	54
5.2.3. Criterios de exclusión.....	54
5.3. Protocolo del estudio.....	54
5.3.1. Anamnesis.....	54
5.3.2. Exploración de la mucosa oral.....	55
5.3.3. Índice CAOD.....	55
5.3.4. Índice de placa.....	56
5.3.5. Índice de sangrado.....	56
5.3.6. Profundidad de las bolsas periodontales.....	56
5.3.7. Recesión gingival.....	57
5.3.8. Pérdida de inserción clínica.....	57
5.3.9. Sialometrías.....	58
5.4. Muestra y metodología estadística.....	62
5.4.1. Análisis de la muestra completa.....	62

5.4.2. Análisis del subgrupo IL-6.....	63
6. Resultados.....	67
6.1. Análisis descriptivo e inferencial de la muestra total.....	69
6.1.1. Homogeneidad de los grupos.....	69
6.1.2. Relación entre diagnóstico y variables dentales, periodontales y salivales.....	69
6.1.2.1. CAOD.....	70
6.1.2.2. Índice de sangrado.....	70
6.1.2.3. Índice de placa.....	71
6.1.2.4. Bolsas periodontales.....	72
6.1.2.5. Pérdida de inserción clínica.....	74
6.1.2.6. STR, STE y SPE.....	75
6.2. Análisis descriptivo, inferencial y modelo de regresión logística del subgrupo IL-6.....	77
6.2.1. Homogeneidad de los grupos.....	77
6.2.2. Relación entre diagnóstico y variables periodontales.....	78
6.2.2.1. Índice de placa.....	79
6.2.2.2. Bolsas periodontales.....	80
6.2.2.3. Pérdida de inserción clínica.....	82
6.2.2.4. STR y SPE.....	83
6.2.2.5. IL-6.....	85
6.2.3. Análisis logístico del diagnóstico de artritis reumatoide.....	86
6.2.4. Estudio de la IL-6.....	90
6.2.4.1. Tabaquismo.....	91
6.2.4.2. Sangrado.....	92
6.2.4.3. STR y STE.....	93
6.2.5. Regresión lineal múltiple para la IL-6.....	94
7. Discusión.....	97
7.1. Caries y ausencias dentales.....	100
7.2. Índice de placa.....	102
7.3. Sangrado al sondaje.....	104
7.4. Bolsas periodontales.....	106
7.5. Pérdida de inserción clínica.....	109
7.6. La función salival en pacientes con AR.....	112

7.7. Análisis logístico del diagnóstico de artritis.....	116
7.8. Estudio de la IL-6.....	119
8. Conclusiones.....	123
9. Bibliografía.....	127
10. Anexos.....	149
10.1. Certificado del CEIC.....	151
10.2. Protocolo del estudio.....	153

1. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica crónica inflamatoria que se caracteriza por una reacción autoinmune que afecta de forma primaria a las articulaciones, y si permanece sin tratamiento puede comprometer la función de estas (1, 2).

La AR puede producir manifestaciones a nivel orofacial como afectación de la articulación temporomandibular, xerostomía, síndrome de Sjögren secundario con sus respectivas manifestaciones y periodontitis entre otras (4-11).

En muchos estudios de la literatura se han identificado una posible relación entre la enfermedad periodontal (EP) y la AR, donde se ha visto que los pacientes con AR pueden tener una mayor incidencia de EP y viceversa (12-16). Asimismo, también se ha propuesto que la severidad de la EP es mayor en estos pacientes (1, 12). Sin embargo, hay autores que no encuentran tales relaciones existiendo cierta controversia en la literatura sobre el tema (17).

Al estudiar la relación entre las dos enfermedades, la mayoría de estudios apoyan la idea de que la periodontitis y la AR se relacionan entre sí, proponiéndose que un estado de inflamación en el individuo podría ser el vínculo de unión entre la EP y la AR (13, 14). A su vez se cree algunos mediadores de la inflamación como citoquinas, antígenos HLA –DR, hormonas e incluso las bacterias periodontales son elementos que formarían parte de la relación entre ambas enfermedades (2, 13, 17, 18).

Nos hemos propuesto estudiar si efectivamente existe una asociación entre la AR y la EP, así como valorar si la posible relación entre ambas enfermedades se basa en factores controlables que puedan ser identificados.

Asimismo, queremos conocer que otras manifestaciones orales son características del paciente con AR.

2. REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

2.1. ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) fue descrita por primera vez en 1800 por Landre-Beauvais, aunque no fue hasta el año 1859 cuando Alfred Garrod le dio su nombre actual (3). Se trata de una enfermedad generalizada, poliarticular, crónica, inflamatoria y destructiva. Se caracteriza por una reacción autoinmune, inflamación sinovial con destrucción del cartílago y del hueso de las articulaciones, comprometiendo la función de estas (2, 4, 19). Actualmente, se considera que la artritis reumatoide es en realidad un grupo de enfermedades de las cuales la polisinovitis es la manifestación más frecuente (3).

La artritis reumatoide presenta una prevalencia en torno al 0.5% a 1% en la población occidental (5, 19-21), siendo tres veces más frecuente en mujeres que en hombres (3, 5, 20), y el 80% de los pacientes que la padecen, presentan signos y síntomas en edades comprendidas entre los 35 y 50 años (3, 5).

La etiología de esta enfermedad es desconocida (3, 5), aunque se considera que es multifactorial, participando en ella factores genéticos, infecciosos, endocrinos e inmunitarios (3). En general, los factores genéticos pueden ser responsables de alrededor del 30% del riesgo de padecer la enfermedad en la AR, y aunque ha sido objeto de debate, se acepta que los factores ambientales son también cruciales para el desencadenamiento de la enfermedad (3). Se han identificado interacciones de genes y factores ambientales, por ejemplo entre los alelos MHC de clase II, PTPN22 y el tabaquismo (19). Otros riesgos asociados con la AR incluyen la exposición a otros desencadenantes del medio ambiente como los aceites minerales,

productos de carbono y otros antecedentes como los acontecimientos vitales que provocan estrés (19).

Es una enfermedad en la que las articulaciones afectadas, presentan lesiones inflamatorias caracterizadas por una proliferación de linfocitos T en las membranas sinoviales seguida de un aumento de macrófagos y fibroblastos, y se produce cierta liberación de citoquinas, particularmente interleuquina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) (3, 6, 22). Esta liberación de citoquinas, y la subsecuente migración celular, se cree que sería responsable de la inflamación crónica y los cambios destructivos en las articulaciones afectadas (23). La unión entre el cartílago y el tejido sinovial de granulación formado, es la zona donde predominantemente se produce la destrucción del cartílago. Asimismo, el entorno sinovial es también un medio rico para la maduración de los osteoclastos, que se desarrollan a partir de precursores de los monocitos invasores y de ese modo median en la destrucción del cartílago y el hueso mineralizado. La expresión de los osteoblastos se reduce y el efecto final produce daño en los huesos con un fallo de los mecanismos de reparación. Esta fase sólida de la lesión de AR está caracterizada por la presencia de proteasa y líquido sinovial rico en citoquinas, que también está fuertemente infiltrado por leucocitos, principalmente neutrófilos (19).

No se conoce la causa que desencadena el flujo de linfocitos T, pero se han propuesto algunos agentes infecciosos como bacterias (*estreptococos*, micoplasma) y virus (parvovirus, Epstein Barr y retrovirus)(3). Recientemente, se ha propuesto que activación de antígenos específicos y la diferenciación de linfocitos B en células plasmáticas con secreción de anticuerpos específicos

podrían formar parte en el inicio del proceso inflamatorio crónico sinovial en pacientes con AR (24).

Las citoquinas aumentan la permeabilidad de los vasos sanguíneos, facilitando la migración de leucocitos a los espacios articulares, donde se producirá la inflamación. También dirigen la proliferación de fibroblastos, células sinoviales, aumentan la actividad de las prostaglandinas y la proteasas destructoras de matriz, y en última instancia, facilitan la reabsorción de hueso (3). Los fibroblastos y osteoclastos son mediadores de destrucción tisular por la secreción de metaloproteinasas de matriz (25).

Las citoquinas que fundamentalmente parecen participar activamente en la etiopatogenia de la AR son la interleuquina-1 (IL-1), interleuquina-3 (IL-3), interleuquina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α). La interleuquina-1 es mediadora de la respuesta inmune, de la inflamación y de la destrucción tisular (25). Entre el grupo de interleuquina-1 encontramos las siguientes:

- **IL-1 β** . Está elevada en el fluido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide (22, 25). Se produce gracias a los macrófagos del tejido sinovial, células T activadas, fibroblastos y condrocitos. Los efectos locales de esta citoquina incluyen la mayor migración de leucocitos al líquido sinovial y el incremento del recambio de tejido mediante la expresión de metaloproteinasas de matriz (25). La excesiva presencia de IL-1 β se traduce en un incremento del flujo sanguíneo local, infiltración de neutrófilos y activación del recambio de tejido conectivo por la estimulación de la secreción de metaloproteinasas de matriz por

osteoclastos, fibroblastos y neutrófilos (25). También tiene propiedades hiperalgésicas (22).

- **IL-15.** De las citoquinas de unión de la cadena gamma común, la IL-15 ha recibido la mayor atención reciente en el estudio de la AR. Esta es producida por monocitos, fibroblastos sinoviales, células cebadas, células dendríticas, neutrófilos y células B. La elevada presencia de IL-15 en las articulaciones produce la activación de células T en ausencia de altos niveles de IL-2, a su vez, promueve la expansión de estas células T y su maduración.
- **IL-17.** La familia de la IL-17 abarca a la IL-17A-F y la IL-17^a, que es actualmente la más característica. Se ha propuesto a la IL-17 un papel potente en el daño articular. La IL-17 se produce por las células T, los fibroblastos sinoviales y los mastocitos, y promueve la osteoclastogénesis y la activación de los fibroblastos.
- **IL-18.** Se presenta en la membrana sinovial de los pacientes con AR. La producen los macrófagos CD 14+, CD 68+ y los fibroblastos sinoviales. Esta citoquina amplifica la respuesta inflamatoria promoviendo la liberación de otras citoquinas, en particular el factor alfa de necrosis tumoral, el factor estimulador de colonias de granulocitos (macrófagos) e interferón. Promueve la angiogénesis, previene la apoptosis de las células endoteliales y los fibroblastos y modula los queratinocitos, osteoblastos, osteoclastos y condrocitos (25).
- **IL-1F8.** Se ha demostrado que esta citoquina es capaz de inducir la producción de mediadores inflamatorios a partir de fibroblastos

sinoviales y condrocitos articulares, indicando un papel potencial en la patogénesis de la AR (25).

Aunque también intervienen:

- **IL-33.** En su forma intracelular, se expresa altamente en las células endoteliales en el líquido sinovial cuando hay AR, sugiriendo una presencia activa en su patogénesis. Puede inducir infiltración de células mononucleares, hiperplasia epitelial e hiperplasia sinovial (25).
- **IL-6.** Es probablemente la citoquina mas abundante en las articulaciones dañadas, donde regula la activación de la proliferación de células B y la producción de anticuerpos, y puede influir en la diferenciación de células T, así como ejercer efectos amplios sobre otras células que residen en la articulación. La IL-6 tiene efectos moduladores de médula ósea, y aumenta la respuesta de fase aguda hepática.
- **Factor de necrosis tumoral alfa (FNT α).** Lo producen los monocitos, los linfocitos B, los linfocitos T, las células *Natural Killer*, los neutrófilos, los mastocitos, los fibroblastos y osteoblastos. En general, tiene la capacidad de activar a estas células y producir inflamación y degradación de los tejidos (19). Actúa frecuentemente de forma sinérgica con interleuquinas-1 (3, 6). In vitro, se ha observado que al inhibir el factor de necrosis tumoral alfa, se reduce la actividad de las interleuquinas-1 (19). Asimismo, promueve la erosión del cartílago y del hueso, que inducen la típica alteración patológica de las articulaciones (3, 6, 26).

La manifestación clínica más característica de esta enfermedad es la inflamación de la membrana sinovial (sinovitis), que se produce en las articulaciones (3, 21). La arquitectura de estas se puede alterar produciendo una disminución en su capacidad funcional. Es mas frecuente en las articulaciones de las manos y los pies (27). Sin embargo, no está exenta de otras manifestaciones clínicas extraarticulares como pérdida de peso, malestar, fatiga, fiebre, linfadenopatías, fenómeno de Raynaud, vasculitis, enfermedad pulmonar intersticial, pleuritis, pericarditis, esclerosis, polineuropatía, miopatías, glomerulonefritis y síndrome de Felty. El síndrome de Felty está caracterizado por artritis reumatoide crónica, esplenomegalia, neutropenia y a veces anemia o trombocitopenia (3, 28).

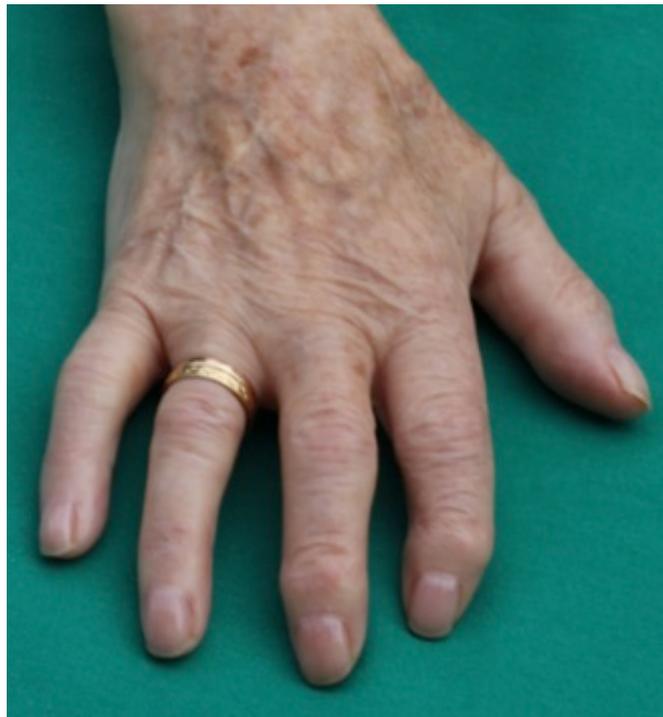


Figura 1. Lesiones en las manos producidas por la AR.

En la región orofacial también hay manifestaciones de la AR, como afectación de la articulación temporomandibular (4-7), síndrome de Sjögren secundario con sus respectivas manifestaciones (3, 8, 9), xerostomía, periodontitis (3, 10, 11) y otras alteraciones debidas al uso de fármacos como la estomatitis producida por el uso de metotrexate, oro, D-penicilamina y AINEs (3). Asimismo, la ciclosporina puede causar sobrecrecimiento gingival (3).

La Asociación Americana de Reumatología estableció en 1987 unos criterios diagnósticos para la AR (3, 5, 29). Los pacientes deben cumplir, al menos, 4 de los 7 criterios y los criterios del 1 al 4 deben estar presentes al menos 6 semanas para poder realizar el diagnóstico de la enfermedad (3, 5, 29). Estos son:

1. Rigidez matutina de más de 1 hora.
2. Artritis en 3 o más articulaciones.
3. Artritis en las manos.
4. Artritis simétrica
5. Nódulos reumatoides.
6. Presencia de factor reumatoide.
7. Alteraciones radiográficas

Sin embargo, con estos criterios diagnósticos, muchos reumatólogos no eran capaces de realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad (30). Por eso, se formó un grupo de trabajo conjunto de la Sociedad Americana de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) para desarrollar nuevos criterios de clasificación para la AR (31). Los criterios incorporan 4 dominios, incluidos los tipos de articulaciones afectadas, la

presencia de autoanticuerpos, marcadores de la de inflamación, y la duración de los síntomas. Estos criterios están destinados a pacientes con al menos 1 articulación con sinovitis clínica definitiva (hinchazón, no sólo dolor), y en los que la sinovitis no se explica por otra enfermedad, como la psoriasis, el lupus eritematoso sistémico, o la gota (31). Se considera que los pacientes tienen AR si tienen una puntuación de al menos 6 tras haber valorado los 4 dominios asignándoles una cantidad numérica (Tabla 1)(31).

Criterios	Puntuación
Articulaciones	
1 articulación larga	0
2-10 articulaciones largas	1
1-3 articulaciones pequeñas	2
4-10 articulaciones pequeñas	3
>10 articulaciones. Por lo menos una larga	5
Serología	
FR y anti-CCP negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (≤ 3 veces la norma)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 veces la norma)	3
Duración de los síntomas	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1
Reactivos de fase aguda	
PCR y VSG normales	0
PCR y VSG anormales	1

Tabla 1. Criterios de clasificación del 2010 de la artritis reumatoide.

Sin tratamiento, la mayoría de los pacientes tienen un curso progresivo que resulta en la incapacidad funcional a corto y largo plazo (32). Asimismo, la AR no sólo afecta a la función, la calidad de vida y la capacidad de trabajo de los pacientes, sino que también reduce la supervivencia global y tiene un impacto negativo sobre el sistema cardiovascular (33).

En cuanto al tratamiento de la AR, el número de medicamentos eficaces se ha expandido e incluye tanto fármacos antirreumáticos sintéticos modificadores de la enfermedad, como agentes biológicos, cuyo uso está creciendo rápidamente (32, 34). Se recomienda un inicio temprano del tratamiento y un control estricto de la actividad de la enfermedad, ya que las estrategias de tratamiento dirigidas a un objetivo conducen a mejores resultados en los signos clínicos y la prevención de la destrucción de las articulaciones a corto y largo plazo (32, 33, 35).

En 2008, la Academia Americana de Reumatología realizó unas recomendaciones para el uso de fármacos antirreumáticos no biológicos y biológicos modificadores de la enfermedad para tratar la AR (34). Estas recomendaciones incluyen agentes no biológicos como: hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexato, la minociclina y la sulfasalazina; y agentes biológicos como: abatacept, adalimumab, etanercept, infliximab y rituximab (34).

También existen otros fármacos antirreumáticos no biológicos y biológicos modificadores de la enfermedad que en ocasiones se utilizan para tratar la AR, pero no se incluyeron en estas recomendaciones, ya sea porque no fueron sometidos a una revisión sistemática de la literatura, debido a su uso muy poco frecuente y la alta incidencia de eventos adversos cuando se utilizan, como por ejemplo ciclofosfamida, D-penicilamina, inmunosupresión estafilocócica de la

columna y tacrolimus (33-35). Tampoco se incluyeron los fármacos que no se recomiendan para los pacientes que van a empezar o reanudar el tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad como la anakinra, la azatioprina, la ciclosporina y el oro orgánico (34).

El uso de antiinflamatorios como los AINEs o los glucocorticoides se puede considerar en los pacientes con AR como una terapia coadyuvante, sin embargo, actualmente no son considerados como una primera opción de tratamiento por su falta de efectos modificadores de la enfermedad o sus efectos adversos a largo plazo (35).

2.2. ENFERMEDAD PERIODONTAL

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica que, después de la caries, es la segunda mayor causa de pérdida de dientes en las poblaciones adultas humanas (36). La enfermedad periodontal (EP) se caracteriza por una inflamación crónica de los tejidos de soporte del diente, y en ella, se produce una respuesta continuada contra el huésped que destruye estos tejidos (37).



Figura 2. Enfermedad periodontal.

Las enfermedades periodontales son comunes en cuanto a su prevalencia (38), se estima que tan sólo un 15% de la población adulta no presenta ni gingivitis ni periodontitis (39). La prevalencia de la gingivitis se encuentra en alrededor del 50% de la población (38), y la periodontitis entre un 33% y un

34,5% (12, 18, 38), siendo esta avanzada en aproximadamente el 8-10% de los casos (38, 40).

En la etiología de la EP juegan un papel importante los microorganismos, los factores ambientales y el sistema inmunitario del paciente (38). Se ha demostrado que existen polimorfismos genéticos que se relacionan con la EP, sin embargo, están aún por determinar las bases de esta relación que predispone a padecer la enfermedad (41). La causa directa de que se produzca esta patología es la acumulación de placa bacteriana en la región cervical del diente y su extensión hacia la superficie radicular, esta se organiza como un biofilm, que consiste en una agregación de microcolonias de bacterias que se unen a la superficie del diente. (38, 42). Se ha sugerido que bacterias gram negativas anaerobias como *actinomices actinomycetemcomitans* parecen estar asociadas con la aparición de la EP, y otras especies bacterianas, tales como *porphyromona gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Campylobacter gracilis*, *Eubacterium nodatum* y *Prevotella intermedia*, juegan un papel importante en la progresión de la enfermedad (18, 43). Al ser la acumulación de placa bacteriana la principal causa, juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad periodontal otros factores como los hábitos higiénicos, las restauraciones dentales desbordantes, los elementos protésicos, que harán que se acumule en mayor grado la placa, y la dieta inadecuada (38, 44-46). El tabaco es otro de los principales factores de riesgo a la hora de padecer periodontitis así como la edad, el estrés, y ciertas enfermedades sistémicas que predisponen a la infección (40).

La acumulación de placa, cálculo y comida de forma persistente alrededor del cuello del diente condiciona el inicio de una reacción inflamatoria (40, 47).

Entonces, el tabaco o la sobreinfección con virus de Epstein-Barr y citomegalovirus promueven el crecimiento de bacterias tales como *porphyromona gingivalis*, que pueden penetrar dentro de la mucosa gingival, lo que lleva por una parte, a la citrulinación de proteínas, lo que puede condicionar la pérdida de la tolerancia a auto-antígenos citrulinados en individuos predispuestos; por otra parte, esta infección produce una respuesta inmune con una participación abundante de células B, el doble de numerosas que las células T (47). Los linfocitos B específicos contra algunos organismos como *porphyromona gingivalis* hacen con toda probabilidad una contribución más grande que las células T a la proliferación de los osteoclastos, sobre todo a través de la liberación de RANK-L. El resultado es la reabsorción progresiva del hueso alveolar y, finalmente, la pérdida de los dientes (47).

El diagnóstico clínico de la EP en odontología se ha basado históricamente en la detección clínica de sangrado al sondaje, la profundidad de las bolsas periodontales, la pérdida de inserción clínica, el índice de placa y la evidencia radiográfica de pérdida de hueso alveolar (48, 49). La utilidad diagnóstica de estas medidas de basa en su facilidad de uso, el ser pruebas poco invasivas y la fiabilidad de sus resultados (48). Asimismo, podemos observar clínicamente signos como el eritema y el edema en la mucosa gingival (49, 50). El avance de la enfermedad puede acabar produciendo una pérdida de soporte progresiva con la exposición de la furca de los molares, la movilidad dental y producir a la larga la pérdida de los dientes (18, 50).

Actualmente, se puede clasificar en 2 grupos mayores como son la periodontitis crónica y la periodontitis agresiva (51). Los pacientes que sufren periodontitis agresivas suponen una minoría comparados con los que sufren

otros tipos de periodontitis, se estima que en los países desarrollados tan solo un 10% presenta estas formas agresivas (38, 52-55). A pesar de esto, la enfermedad sigue siendo la segunda causa de pérdida dental por detrás de la caries.

Está demostrado que la eliminación completa de placa y cálculo por parte del profesional y un excelente mantenimiento, junto con la educación en los procedimientos de higiene bucodental individual, se traduce en una mejora de la periodontitis y un mantenimiento estable de la salud periodontal (36).

2.3. RELACIÓN ENTRE LA ARTRITIS REUMATOIDE Y LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

La evidencia científica sugiere que podría existir una asociación entre las infecciones orales y otras enfermedades sistémicas (56). Concretamente, la EP se ha relacionado con multitud de enfermedades inflamatorias sistémicas (57), entre ellas, la AR (12, 56, 58), asociación que será objeto de nuestro estudio en este trabajo. Apoyando esto, estudios en animales han demostrado que aparecen desajustes periodontales al provocar AR experimentalmente en ellos (17).

Se cree que este nexo entre las dos enfermedades es bidireccional, es decir, los pacientes con AR tendrían mayor incidencia de EP y viceversa (17). Además, en aquellos que la AR es mas avanzada y severa se observan mas problemas periodontales (17).

Tanto la AR como la EP tienen muchas características patológicas comunes. Ambas son enfermedades complejas, multifactoriales y la falta de comprensión en su etiopatogenia rinde un retrato exacto de sus similitudes y diferencias (17, 19). La diferencia más notable entre estas, es que la AR es de etiología autoinmune, por lo que una respuesta inmune adaptativa específica aparece frente a un auto-antígeno, la inflamación se perpetúa y en última instancia, con el tiempo, aparece la destrucción articular (19). En cambio, la inflamación es fundamental en la patogénesis de la EP, pero esta inflamación se produce por un nicho ecológico único en el que el biofilm produce una placa bacteriana que al desarrollarse tiene un papel relevante en su patogénesis.

Sigue siendo un tema de debate si el estado inflamatorio local dictaminará la composición del biofilm o viceversa (19).

A continuación, intentaremos analizar los posibles mecanismos biológicos que pueden relacionar a estas enfermedades.

2.3.1. Relación inflamatoria entre las dos enfermedades

La inflamación crónica, como la que vemos en la enfermedad periodontal, produce una carga inflamatoria sistémica que puede afectar a otras condiciones sistémicas (59). De hecho, muchos autores concluyen que la inflamación debe ser el nexo entre la EP y la AR (17).

En la literatura encontramos numerosos estudios que proponen una similitud entre la artritis reumatoide y la periodontitis (13, 14, 58, 59). Estos, comentan que los mecanismos de inflamación de la enfermedad periodontal dan como resultado una destrucción de tejido blando y de hueso a nivel periodontal similar al patrón que sigue la destrucción producida en las articulaciones por la artritis reumatoide (58, 59). Además, ambos procesos presentan una reacción inflamatoria exagerada, regulada por la infiltración de células inmunes, enzimas y citoquinas (59). Tanto es así, que se ha llegado a proponer que la relación se produce por un mecanismo al que se ha llamado **el modelo del doble golpe**, en el que un primer golpe sería una inflamación extrasinovial como puede ocurrir en la enfermedad periodontal, seguido por un segundo golpe en el que se induciría una respuesta exacerbada en las articulaciones produciendo la AR (59). Asimismo, el tabaco también se ha

propuesto como un posible factor productor del primer golpe (60). Este, que es un factor de riesgo tanto en la AR como en la enfermedad periodontal, tiene la capacidad de producir proteínas citrulinadas, que en individuos susceptibles, podrían resultar en la producción anticuerpos anti-proteínas citrulinadas que años después, en un segundo golpe darían lugar a la artritis al provocar una respuesta inmune en la membrana sinovial de las articulaciones (60). Se sospecha que podría haber individuos que tendrían un fenotipo inflamatorio, con una predisposición a padecer varias condiciones inflamatorias (59).

En estas 2 patologías, existe una reacción inflamatoria exagerada que cursa con la activación del sistema del complemento y la producción mediadores pro-inflamatorios, citoquinas y sustancias que hacen que se produzca la destrucción de tejidos blandos y de hueso alrededor de los dientes y de las articulaciones, así como su cronificación.

También se ha sugerido la posibilidad que las alteraciones microvasculares periodontales jueguen un papel en la relación entre las 2 enfermedades, al tener los pacientes con AR una microcirculación sanguínea periodontal característica (58). Las anomalías encontradas en los pacientes con AR consistieron en bucles alargados y pequeños, microhemorragias, capilares de baja densidad y alteraciones visibles subpapilares en el plexo venoso (58).

Las hipótesis sobre el mecanismo patogénico de daño vascular proponen que se produce la precipitación de autoanticuerpos y complejos inmunes circulantes en las paredes de los vasos, consideradas las principales causas de los daños. El daño vascular se correlaciona con la producción de osteopretogerina por las células endoteliales, aunque esta es necesaria para una buena homeostasis vascular (58).

2.3.2. Las bacterias como desencadenante de la enfermedad periodontal y la artritis reumatoide

Otro aspecto que se ha estudiado en estas patologías ha sido la microflora oral en pacientes con artritis reumatoide, ya que se ha propuesto que un agente infeccioso en un individuo susceptible podría ser una posible factor desencadenante de la AR (18).

Apoyando estas tesis, Martínez y cols. (18) encontraron ADN de bacterias periodontales en todos los pacientes con artritis reumatoide que estudiaron. Asimismo, se ha observado un mayor recuento de anticuerpos de *porphyromonas gingivalis*, agente patógeno que influye en la enfermedad periodontal, en pacientes con artritis reumatoide (61, 62), y se le ha propuesto como responsable de la inflamación extrasinovial, al tener potencial para la diseminación de citoquinas inflamatorias y mediadores de la inflamación produciendo una elevada condición inflamatoria sistémica (59). Asimismo, in vitro, se ha observado que esta bacteria puede provocar la apoptosis de los condrocitos e inducir una lesión crónica, inflamatoria y extrasinovial (59, 62). Además, los pacientes con AR son mas susceptibles ante esta bacteria, por lo que hay una doble vulnerabilidad para padecer enfermedad periodontal (61).

Hay una serie de mecanismos postulados por los que las infecciones pueden desencadenar la enfermedad autoinmune, la mayoría de pruebas en modelos animales apoyan la idea de que se crea una reacción cruzada de las respuestas inmunes que causan la autoinmunidad por mimetismo molecular entre agentes microbiológicos y auto-antígenos (63).

Se cree que la *p. gingivalis* es la única célula procariota que contiene una enzima, la peptidil arginina deiminasa, necesaria para la citrulinación de péptidos, y se piensa que podría inducir una respuesta inmune al actuar estas proteínas como antígenos que desencadenarían la AR (48, 60, 62- 65). Los anticuerpos contra proteínas citrulinadas están presentes en un 70% de los pacientes con AR, son específicos al 95% y sensibles al 65%, se asocian a la progresión de la enfermedad, y pueden estar presentes hasta 10 años antes de que empiece la clínica de AR, relacionándose también con una mayor severidad de la enfermedad (60, 63, 65).

La citrulinación cambia la estructura y la función de proteínas y se ha demostrado que ocurre en diversos procesos fisiológicos y patológicos (63, 65), sobretodo bajo condiciones inflamatorias (17). El proceso de citrulinación es una modificación de la enzima peptidilarginina deiminasa que puede convertir residuos de arginina cargado positivamente por residuos de citrulina neutros en las proteínas (62, 65).

En la membrana sinovial de pacientes con AR, se puede encontrar una regulación positiva de la expresión de la enzima peptidilarginina deiminasa, y con ello, un aumento asociado en las proteínas citrulinadas (65). Se cree que este exceso de proteínas citrulinadas desencadena una respuesta autoinmune y la producción de anticuerpos anti-proteínas citrulinadas o anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (65 - 70). Estos anticuerpos se producen en el suero de pacientes con AR, aunque también se han encontrado recientemente en las encías y el fluido crevicular, y pueden ser importantes en los mecanismos patogénicos de la inflamación sinovial (65, 66). Estas observaciones sugieren la posibilidad de que la citrulinación de las proteínas

bacterianas y del huésped por la enzima peptidilarginina deiminasa de la *p. gingivalis* podrían conducir la respuesta inmunitaria (62).

En algunos estudios de mapeo inmunológicos de péptidos citrulinados cíclicos, se han identificado autoantígenos en la AR, incluyendo un epítipo dominante de células B de α -enolasa denominado enolasa péptido-1 citrullinado (60). Este, muestra una similitud del 82% en su secuencia con α -enolasa de *p. gingivalis*, y 100% de homología en una serie de nueve aminoácidos que incluyen arginina-15. Por lo tanto, la *p. gingivalis* tiene el potencial de modificar las proteínas del huésped, la creación de nuevos epítopos, y para modificar sus propias proteínas, que pueden inducir la autoinmunidad por mimetismo molecular y la difusión del epítipo (60). Por lo tanto, si la peptidilarginina deiminasa citrulina proteínas bacterianas y del huésped, sobre todo en un microambiente inflamatorio, podrían provocar una pérdida de tolerancia a las proteínas del huésped estructuralmente similares, dando lugar a la expresión de anticuerpos anti-proteínas citrulinados, que en un individuo susceptible podrían producir AR (60, 67- 70).

Aunque la *p. gingivalis* ha sido la mas estudiada, también se han encontrado otros microorganismos periodontales como *prevotella intermedia* o *bacteroides forsythus* en el líquido sinovial de pacientes con AR (71, 72).

2.3.3. Relación entre los mediadores inflamatorios presentes en la AR y la EP

En la literatura, se ha propuesto que existe una relación entre la AR y la EP (12, 58), y se ha estudiado el papel de los mediadores inflamatorios presentes en estas patologías. Las citoquinas son proteínas solubles que juegan un papel importante en el inicio y el mantenimiento de la respuesta inflamatoria e inmune; así como, de la relación intercelular (73), razón por la cual han sido estudiadas en las patologías que tratamos en el presente estudio.

La **IL-1 β** es una citoquina inflamatoria que se eleva tanto en pacientes con AR como en pacientes con EP (17, 48, 74). Su elevado nivel en pacientes con AR ha llevado al desarrollo de anticuerpos anti-IL-1 β como la terapia de esta (17).

Se han estudiado los polimorfismos genéticos de la IL-1 en pacientes con ambas enfermedades y se han relacionado con la cantidad de citoquinas en estos pacientes (75, 76). El alelo 2 del gen de la IL-1 β es más prevalente en pacientes con periodontitis crónica (37). Por otra parte, en modelos experimentales de la EP, la progresión de la enfermedad periodontal se redujo con antagonistas específicos de IL-1 β (77).

El **factor de necrosis tumoral alfa (tnf- α)** es una citoquina inflamatoria asociada con muchos de los problemas clínicos que producen las enfermedades inflamatorias como la AR (17). Se ha estudiado en la AR y la EP, demostrándose que este factor se asocia fuertemente tanto con gingivitis y periodontitis como con la AR como ya hemos visto anteriormente (78). Se produce como respuesta ante antígenos por macrófagos y fibroblastos, y se

encuentra en el suero y en los tejidos inflamados; sus niveles se correlacionan con la actividad de la enfermedad y el grado de tejido dañado (50, 79). El TNF- α contribuye a la regulación positiva de la osteoclastogénesis y la regulación a la baja de osteoblastogénesis (80).

El TNF- α puede inducir la expresión de otros mediadores que amplifican o mantienen la respuesta inflamatoria, por ejemplo, prostaglandinas, estimular la producción de enzimas líticas como por ejemplo la colagenasa, y mejorar la eliminación bacteriana y la actividad fagocítica (50). También se asocia a la producción de factores de crecimiento neutrófilos activados, linfocitos B y células endoteliales (79).

Se piensa que el TNF- α puede influir de forma activa en la relación entre la EP y la AR, ya que se ha observado que al tratar la artritis con infliximab (un fármaco que bloquea el factor de necrosis tumoral alfa), se producía una menor destrucción ósea periodontal, a pesar de que no hubo disminución del nivel de gingivitis (80). Se ha observado que las condiciones reumáticas dejan de afectar a la enfermedad periodontal después de tratar durante 2 años la AR (81).

Asimismo, se ha sugerido la posibilidad de que la **IL-6** juegue un papel entre estas dos enfermedades (82, 83). La interleucina-6 (IL-6) es una citoquina multifuncional sintetizada en respuesta a estímulos tales como infección y trauma por una variedad de células como macrófagos, neutrófilos, queratinocitos, fibroblastos, y células endoteliales (73). Las señales de las células IL-6 se transmiten a través de un receptor que se expresa en una amplia gama de tipos de células diana. Además de esto, un receptor soluble de IL-6 (sIL-6R) posibilita ampliar el repertorio de células sensibles a la misma

(73). La IL-6 es capaz de estimular una serie de procesos biológicos, incluyendo la producción anticuerpos (y autoanticuerpos), la activación de las células T, la diferenciación de células B, el aumento de las proteínas de fase aguda, la hematopoyesis, la inducción de la angiogénesis, la permeabilidad vascular, y la diferenciación de los osteoclastos (73, 84). La actividad de la IL-6 en la inflamación se considera de doble filo, ya que actúa tanto como antiinflamatorio (por ejemplo, regulación a la baja de reclutamiento de neutrófilos y la expresión de citoquinas proinflamatorias) sino también como proinflamatorias en enfermedades crónicas (73). Debido a estas características se piensa que la variabilidad individual en la capacidad para sintetizar IL-6 puede modular la susceptibilidad, el desarrollo y la progresión de enfermedades inflamatorias y autoinmunes como la AR (73, 85). Además, la terapia inhibitoria de esta interleucina ha demostrado tener efectos beneficiosos en el tratamiento de la AR (73, 86).

En la respuesta inflamatoria del periodonto también se sugiere que pueden jugar un papel importante citoquinas como la IL-1, IL-6 y TNF- α . En particular, los estudios han demostrado la presencia de IL-6 en las células endoteliales, fibroblastos y macrófagos de sujetos afectados por la periodontitis (73, 87). La IL-6 se ha detectado después de agresiones bacterianas por gérmenes periodontopatogénicos en los fibroblastos del ligamento periodontal humanos y en animales de experimentación (88). El aumento de IL-6 local parece correlacionarse con la presencia de la gingivitis, así como el aumento sistémico en suero de IL-6 aparece en la periodontitis en comparación con los sujetos sanos (89, 90). Se ha sugerido que la principal fuente de IL-6 a nivel salival es el fluido del surco crevicular, en el que se encuentra en concentraciones más

altas que en las secreciones de las glándulas salivales (91). El tratamiento periodontal parece afectar a los niveles sistémicos de IL-6, con un aumento asociado a la respuesta inflamatoria a corto plazo tras la terapia (92, 93), pero con reducciones a largo plazo cuando se obtiene una mejoría clínica en el estado periodontal (90, 92).

En general, la función de la IL-6 en la modulación de la respuesta a las bacterias periodontopatogénicas es de gran importancia, y conduce a la inflamación local y sistémica. Una respuesta excesiva de IL-6 puede contribuir al desarrollo de una lesión inflamatoria crónica, que repercute en la pérdida de ligamento periodontal y el hueso alveolar. Esto puede ocurrir a través de los efectos de degradación de IL-6 en el tejido conectivo y hueso mediada por metaloproteinasas (MMP) y osteoclastos, la activación de las células T, y la amplificación de la cascada inflamatoria. Tales condiciones hiperinflamatorias pueden a su vez favorecer el crecimiento de bacterias específicas del periodonto como *A. actinomycetemcomitans*, lo que podría predisponer a un mayor daño tisular (73). Sin embargo, el equilibrio entre el papel protector y perjudicial de la IL-6 en la periodontitis aún no se ha aclarado completamente (94).

2.3.4. Otros marcadores bioquímicos

La **proteína c-reactiva** es una proteína de fase aguda que se sintetiza en el hígado y se encuentra elevada en el suero bajo condiciones inflamatorias. Ha sido usada como marcador de la inflamación asociado a la AR y se ha propuesto que podría estar aumentada en pacientes con EP aunque existe un nivel bajo de evidencia para esta afirmación (1, 12, 17, 20, 74, 95).

El **factor reumatoide** es un anticuerpo inespecífico usado en el diagnóstico de la AR, aunque hay un 15% de pacientes con AR que no manifiestan este marcador (96). La presencia de este marcador ha sido estudiada en pacientes con EP, aunque no se ha demostrado una evidencia estadística significativa en los pacientes con AR y EP (1, 17, 20).

La **velocidad de sedimentación globular** es una técnica usada para determinar la presencia de inflamación sistémica y se ha usado como método de ayuda diagnóstica para determinar la AR (97). A pesar que algunos estudios muestran diferencias entre pacientes con AR con o sin EP los resultados no son estadísticamente significativos (17).

2.3.5. Evidencia clínica de la relación entre las enfermedades

En la literatura científica hay multitud de estudios que encuentran una relación entre la AR y el EP basándose en la alteración de índices clínicos periodontales en los pacientes con AR (1, 2, 12, 14, 24, 81, 98, 99). Se cree que los pacientes con AR podrían tener una incidencia significativamente mayor de pérdida de hueso alveolar; asimismo, parecen presentar más ausencias dentarias que los que no tienen la enfermedad con el mismo grado de EP, lo que puede deberse a un tratamiento menos conservador en los pacientes con AR por su delicado estado de salud (1, 2, 12, 14, 24, 81, 98, 99). De igual forma, se ha barajado la posibilidad de que estos pacientes tengan mayores dificultades para tener una higiene bucodental adecuada (11), sin embargo, esta falta de higiene oral solo podría explicar de forma parcial la relación entre estas dos enfermedades (20).

Entre los parámetros clínicos estudiados, se encuentra en primer lugar el índice de placa bacteriana, donde hay gran variabilidad en cuanto a los resultados obtenidos en la literatura. En algunos trabajos, se ha encontrado un aumento de la cantidad de placa bacteriana en pacientes con AR respecto a pacientes con ausencia de la enfermedad (20). Sin embargo, otros autores no encuentran estas diferencias (12), llegando incluso a observar algunos, que existe mejoría en este índice en los pacientes con AR (100).

Hay autores que han hallado un aumento en el índice de sangrado y en el sondaje en pacientes con AR (11, 20), aunque para otros como Mercado y cols. (12) no había estas diferencias en este parámetro.

En la literatura, existen numerosos artículos en los que los autores encuentran diferencias significativas en cuanto a la pérdida de inserción y las bolsas periodontales, que son significativamente mayores en pacientes con AR (12, 20, 101). En contraposición, algunos autores no encuentran esta diferencia entre los pacientes con AR y los que no la padecen (17).

La pérdida de dientes también ha sido estudiada, observándose que es mayor en pacientes con AR (2, 11, 12, 17, 102- 104). A pesar de esto, algunos autores no observaron esta diferencia (20, 56, 95).

También se ha estudiado la relación entre la severidad de la periodontitis y la AR. Los pacientes con artritis reumatoide tienen mayor prevalencia de enfermedad periodontal (12), y además, se ha demostrado que estos pacientes tienen mayor probabilidad de padecer una forma severa de periodontitis (1, 12), pero la severidad y la duración de la AR es independiente del grado de destrucción ósea alveolar (20). Otros autores proponen que la EP podría empeorar el estado de los pacientes con AR, justificándolo porque tanto el factor reumatoide como la velocidad de sedimentación globular disminuyen cuando se consigue controlar la EP (105).

Asimismo, se piensa que la EP podría repercutir negativamente en la AR (105 -107) ya que se ha observado que el estado de la AR puede mejorar tras realizar el tratamiento periodontal no quirúrgico con raspados y alisados radiculares y con el mantenimiento de un buen estado periodontal (106). Se ha llegado a plantear la hipótesis que el beneficio del tratamiento periodontal se debe traducir en una disminución de la citrulinación y por lo tanto de la respuesta ante anticuerpos inducida por la *p. gingivalis*, de la que se ha hablado en el apartado anterior (62).

A pesar de todo lo comentado anteriormente, sigue habiendo controversia con la relación clínica entre estas dos enfermedades en la literatura, ya que muchos autores siguen sin encontrar una diferencia significativa de presencia de EP entre los pacientes con AR y los pacientes sin ella (100, 101, 108).

2.4. LA SALIVA COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS

La saliva es un fluido de la cavidad oral que posee funciones para mantener la salud bucal y la homeostasis (109), entre ellas podemos encontrar la lubricación de la mucosa bucal, la presencia de factores de crecimiento, el efecto antimicrobiano, el mantenimiento de la integridad de la mucosa, el efecto de limpieza, el efecto tampón, el efecto de remineralización de los dientes, la preparación del bolo alimenticio, y participa en la digestión, el gusto y el habla (110). Este fluido se origina en las glándulas salivales, que se dividen en mayores y menores, entre las primeras se incluyen las glándulas parótidas, las glándulas submaxilares y la glándula sublingual, y en un número estimado de entre 450-700 glándulas salivales menores, que se extienden por toda la mucosa oral: en la lengua, los labios, la mucosa yugal y el paladar (109-111).

Generalmente, se ha utilizado en los laboratorios el análisis químico y celular de la sangre para el diagnóstico de enfermedades (110). El tiempo, el coste y la experiencia profesional requeridos, han llevado a buscar nuevas pruebas a la hora de realizar un diagnóstico precoz y la monitorización de ciertas enfermedades (48).

Los elementos presentes en los fluidos orales, como la saliva o los fluidos creviculares, pueden proporcionarnos una importante información diagnóstica (48). Por esa razón, se está estudiando a la saliva como una posible alternativa a la sangre como fluido diagnóstico, ya que tiene muchas de las proteínas que han sido estudiadas en la sangre y ofrece algunas ventajas, como el hecho de poderse obtener fácilmente de la cavidad oral de forma rápida, no invasiva y

con mínimas complicaciones por personal con un entrenamiento mínimo, además de no requerir un equipo especial y ser una prueba efectiva respecto a su coste para la monitorización de grandes poblaciones (109, 110, 112).

Se puede recoger saliva de una glándula de forma individual, lo que será útil para la detección de alteraciones específicas de la propia glándula como infecciones u obstrucciones, o se puede recoger de forma total, donde irá acompañada de elementos de origen no salival como fluido crevicular, secreciones nasales y bronquiales, suero y derivados sanguíneos de heridas orales, bacterias y sus productos, virus, hongos, células epiteliales descamadas, otros productos celulares y restos alimenticios (110). Esta saliva total puede aportar información muy útil para el diagnóstico de ciertas enfermedades sistémicas (110).

Las muestras se deben obtener con exactitud y rigurosidad, debido a los múltiples factores que las pueden alterar, por lo tanto, la estandarización de la obtención de saliva es muy importante (109). El análisis de la saliva tiene 2 objetivos, identificar la enfermedad que padece un paciente y realizar su seguimiento una vez se ha sometido a tratamiento (109, 113). Asimismo, en los últimos años ha crecido notablemente el interés en este método diagnóstico ya que es una prueba simple, mínimamente invasiva, y han aparecido numerosos avances tecnológicos en este campo de análisis (109, 113, 114).

Fisiológicamente, un individuo sano produce entre 500 y 1500 ml de saliva al día, o entre 0 y 0,6 mililitros por minuto (ml/min). La saliva puede recogerse para su análisis con estimulación o sin esta (basal). La saliva se puede estimular por la acción masticatoria o por la acción gustativa, lo que aumenta el flujo salival y altera el pH y la concentración de algunos constituyentes (110).

En cambio, la saliva total en reposo estará afectada por el grado de hidratación, por la estimulación olfatoria, la exposición solar, la posición del cuerpo, la presencia de dolor, los cambios hormonales, la presencia de fármacos simpático o parasimpaticomiméticos y el ritmo circadiano (110, 111). Debido a todo esto, la composición de la saliva varía continuamente tanto de forma cuantitativa como cualitativa (111).

La saliva se puede recoger con el método del drenaje, en el que se acumula la saliva y va cayendo por el labio inferior donde es recogida, o por el método de la expectoración, donde el paciente escupe la saliva en un embudo unido a un tubo de ensayo milimetrado (110).

Se ha propuesto que los niveles en saliva de algunos mediadores inflamatorios como IL-1b, MMP-8 y TNF- α están claramente influenciados por los factores periodontales locales, y son influidos de forma selectiva por una condición inflamatoria sistémica, como la AR. Además, los resultados de diversos estudios proporcionan un apoyo adicional a la utilidad clínica de los biomarcadores salivales en la evaluación de la EP en adultos sanos (48, 115).

2.5. LA FUNCIÓN SALIVAL EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

La xerostomía se define como la sensación subjetiva de boca seca, que no tiene por que ir acompañada de un descenso de las tasas de flujo salival (8, 71, 116). Este síntoma se encuentra aproximadamente entre el 4 y el 29% de la población general, siendo mas común en mujeres (117). La xerostomía es muy frecuente en la población general, sobretodo en pacientes ancianos debido a la medicación xerostomizante que toman o a patologías autoinmunes que padecen (8). Aunque muchos pacientes con xerostomía no presentan patología de las glándulas salivales (117). Se piensa que en otras ocasiones puede ser un indicador temprano de una hipofunción glandular que puede preceder a un descenso real en el flujo salival (116).

La hipofunción de las glándulas salivales es una condición en la que el flujo de saliva se reduce de forma significativa, con unos valores de tasa de saliva total en reposo menores de 0.1-0.2 ml/min y de saliva total estimulada por debajo de 0.7 ml/min. (116). Esta disminución de flujo puede resultar en alteraciones en la composición de la propia saliva (116). La etiología es multifactorial, entre las causas mas frecuentes que la provocan se encuentran la medicación xerostomizante, la radioterapia de cabeza y cuello, el síndrome de Sjögren secundario, endocrinopatías como la diabetes mellitus, el estrés crónico y la ansiedad, el tabaquismo, la disminución crónica de la función masticatoria, la aplasia o la agenesia de las glándulas salivales, la fibrosis quística, la cirrosis hepática, la infección del VIH, la enfermedad de parkinson, la diálisis renal, los estados de inmunodepresión, la amiloidosis, la

hemocromatosis, la avitaminosis E, y los implantes de silicona entre otras (117).

Según los datos publicados en la literatura, la sensación de sequedad de boca (xerostomía) es uno de los hallazgos clínicos más frecuentes en pacientes con AR, y podría estar presente en entorno al 50% de estos pacientes (8). A pesar de esto, la xerostomía podría ser progresiva e irreversible (8), y se cree que la AR podría alterar la estructura y la función de las glándulas salivales. Estos cambios se verán reflejados en el flujo salival y en la composición de la saliva y que pueden condicionar efectos negativos sobre la cavidad oral y en la calidad de vida de los pacientes (116). Se estima que este descenso en la función salival (hiposialia) podría estar presente entre el 15 y el 30% de pacientes con AR (8). Este descenso es mayor en la saliva formada en las glándulas parótidas (118). Asimismo, se cree que esta disminución en el flujo salival se relaciona con la severidad y la duración de la AR (119).

El síndrome de Sjögren es un desorden autoinmune inflamatorio crónico, que frecuentemente acompaña a algunas enfermedades autoinmunes (120), siendo la AR la más frecuente (117). Este síndrome afecta a personas entre los 40 y 50 años, con un ratio de mujeres/hombres de entre 5:1 a 17:1 (117). En él, se produce una infiltración progresiva de linfocitos en los acinos glandulares, que conduce a una reacción inflamatoria que provoca una atrofia glandular y la proliferación de tejido conectivo (117). Todo esto se traduce en el síndrome de Sicca, que provoca una disminución de la función salival y queratoconjuntivitis seca (8, 120). Se cree que este síndrome de Sjögren secundario se puede encontrar en un 14,3% de los pacientes con AR (120).

Se han propuesto tratamientos para esta situación que van desde el uso de sustitutivos o salivas artificiales, pilocarpina o vitamina B hasta la modificación de la dieta, y el uso de té y gayuba (117). Para algunos autores, el tratamiento de la hiposialia en pacientes con AR es insuficiente, inadecuado y no es capaz de lograr la restauración de la calidad de vida en estos pacientes (117), teniendo que recurrir actualmente al uso continuo de salivas artificiales.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

En la literatura hay una extensa referencia a la relación entre la AR y el estado de salud bucodental. La AR se asocia frecuentemente a xerostomía, y por tanto, con una posible disminución de las tasas de flujo de saliva. Como complicación a esta situación clínica se supone un aumento en la incidencia de la caries y de otras infecciones en la cavidad oral. Asimismo, hay que considerar que esta enfermedad es incapacitante para el individuo por el tiempo, dando lugar a diferentes deficiencias en el sistema músculo-esquelético, y especialmente en el sistema de la muñeca y la mano. Esto puede provocar una disminución de la capacidad y la eficacia para poder mantener una eficiente higiene bucodental autónoma, lo que podría favorecer un deterioro en la misma con la aparición de una mayor incidencia de gingivitis y periodontitis.

Uno de los procesos inflamatorios orales que se han estudiado en relación a la AR es la EP, por ello queremos ver si existe mayor prevalencia de EP en pacientes con AR, si está relacionada con la severidad de la AR y en un segundo momento observar si hay marcadores de la inflamación en saliva que permitan determinar el grado de correlación que pudiera existir entre las dos enfermedades.

4. OBJETIVOS DE TRABAJO

4.1. GENERAL

En primer lugar, desearíamos confirmar la asociación entre artritis reumatoide y enfermedad periodontal, y si es así, determinar el grado de severidad de periodontitis y los posibles factores causales de la misma en el paciente con artritis reumatoide. De igual forma, se conoce la relación entre esta enfermedad y la xerostomía, por lo que queremos comprobar también la asociación entre artritis reumatoide y el grado de secreción salival.

4.2. CONCRETOS

1. Comprobar si existen diferencias entre el índice CAO_d en pacientes con artritis reumatoide y pacientes del grupo control sin artritis reumatoide.
2. Ver si los pacientes con artritis reumatoide tienen mayor prevalencia que la población general (grupo control) de enfermedad periodontal, mediante las variables clínicas: el índice de placa, índice de sangrado, profundidad de bolsa y pérdida de inserción.
3. Comprobar si la severidad en la enfermedad periodontal (si se comprueba) está relacionada con la severidad de la artritis reumatoide.
4. Comparar las tasas de flujo salival en reposo (STR), saliva total estimulada (STE) y saliva parotídea estimulada (SPE) entre pacientes con artritis reumatoide y en pacientes de un grupo control sin artritis reumatoide.

5. Evaluar la correlación entre la proporción de interleuquina 6 (IL-6) en saliva con el resto de parámetros periodontales y factores de perfil del paciente artrítico.

6. Se propone la construcción de un modelo predictivo diagnóstico para determinar la probabilidad de padecer AR en función a las variables orales estudiadas y de la IL-6 con el que cuantificar el impacto de los aspectos periodontales y de saliva.

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1. Tipo de estudio propuesto:

Se diseñó un estudio prospectivo de casos y controles, para identificar los parámetros orales, así como los parámetros periodontales y salivales, que estarían asociados a la enfermedad (AR).

En una primera fase del estudio se estudiaron las variables periodontales y se realizaron sialometrías en toda la muestra completa formada por 146 pacientes, 73 con enfermedad y otros 73 individuos sin ella. En una segunda fase, se seleccionaron 30 pacientes de cada grupo de forma aleatoria para hacer un estudio cualitativo de la saliva donde se valoró la IL-6 y como afectaban tanto las variables periodontales como las salivales de forma múltiple a la enfermedad.

5.2. Selección y muestra de pacientes:

5.2.1. Población del estudio:

Para el grupo de estudio se seleccionaron aleatoriamente 73 pacientes diagnosticados, todos ellos controlados y en tratamiento, de artritis reumatoide que pertenecían a la cohorte del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia. Este grupo se componía de 21 hombres y 52 mujeres entre 30 y 75 años, con una edad media de $53,38 \pm 12,1$ años. Para el grupo control, se seleccionaron aleatoriamente 73 pacientes que acudían como acompañantes a primera visita en la clínica odontológica universitaria de la Universidad de Valencia. Éstos eran 24 hombres y 49 mujeres entre 30 y 75 años de edad que presentaban una edad media de $52,60 \pm 11,195$ años.

	Grupo					
	Total		Control		Artritis	
	N	%	N	%	N	%
Total	146	100%	30	100%	30	100%
Varón	45	30,8%	24	32,8%	21	28,7%
Mujer	101	69,2%	49	67,1%	52	71,2%

Tabla 2. Sexo según grupo.

	Grupo		
	Total	Control	Artritis
N	146	73	73
Media	52,9	52,6	53,3
Desviación típica	11,6	11,2	12,1
Mínimo	30	30	30
Máximo	75	75	70

Tabla 3. Edad según grupo.

Una vez escogidos todos los individuos que participaron en el estudio, se seleccionaron de forma aleatoria 60 individuos, 30 del grupo de estudio y 30 del grupo control homogeneizados en edad, sexo y consumo de tabaco. Este grupo de 60 individuos estaba formado por 16 varones, 8 en cada subgrupo (26,7%), y 44 mujeres, 22 en cada subgrupo (73,3%). La edad media de los sujetos era $59,7 \pm 7,2$, con un rango entre los 41 del más joven a los 75 del más mayor. El subgrupo de 30 pacientes con artritis reumatoide presentaba una edad media de $60,7 \pm 7,6$ años, mientras que el subgrupo control de 30 pacientes presentaba una edad media de $58,6 \pm 6,7$ años.

	Grupo					
	Total		Control		Artritis	
	N	%	N	%	N	%
Total	60	100%	30	100%	30	100%
Varón	16	26,7%	8	26,7%	8	26,7%
Mujer	44	73,3%	22	73,3%	22	73,3%

Tabla 4. Sexo según subgrupo.

	Grupo		
	Total	Control	Artritis
N	60	30	30
Media	59,7	58,6	60,7
Desviación típica	7,2	6,7	7,6
Mínimo	41	49	41
Máximo	75	75	70
Mediana	60,5	58,5	62

Tabla 5. Edad según subgrupo.

Todos ellos tras ser informados del estudio y consentir participar en el mismo, firmaron un consentimiento informado, y el estudio había sido presentado para su aprobación previamente al comité ético de investigación clínica (CEIC) del hospital en el que se explicaba el tipo de estudio a realizar, el diseño, los participantes en el proyecto, el consentimiento de los jefes de las unidades clínicas implicadas y la sistemática a seguir durante el mismo. Fue aprobado por el CEIC en la reunión del 22 de diciembre del 2009 (Anexo).

5.2.2. Criterios de inclusión:

Para el estudio se incluyó a pacientes que presentaban artritis reumatoide para el grupo de estudio y pacientes que no la tuvieran para el grupo control. Los pacientes incluidos debían tener entre 30 y 75 años, y no presentar otras enfermedades reumáticas ni inflamatorias. Para poder realizar la medición de los parámetros periodontales los pacientes debían presentar al menos 3 dientes en boca.

5.2.3. Criterios de exclusión:

En primer lugar, se excluyó a pacientes con otras enfermedades reumáticas o articulares, con enfermedades sistémicas que pudieran presentar actividad inflamatoria, a mujeres embarazadas o en el periodo de lactancia, así como pacientes que estuvieran o hubiesen estado bajo tratamiento antibiótico durante el último mes. El día de la exploración clínica se excluía a los pacientes que estaban tomando antibióticos, que no acudieron en ayunas, que habían fumado o que habían realizado el cepillado de dientes previamente a la prueba.

5.3. Protocolo del estudio:

5.3.1. Anamnesis

En primer lugar se realizó una historia clínica completa, con los datos de filiación, una anamnesis con los antecedentes del paciente entre los que se incluyeron los hábitos tóxicos, los hábitos de higiene bucodental, las enfermedades sistémicas, la medicación que tomaban en el momento del estudio, los antecedentes quirúrgicos y las alergias que tenían.

Tras la anamnesis, se realizó una exploración al paciente donde se determinaron especialmente los siguientes apartados.

5.3.2. Exploración de la mucosa oral

Se examinó minuciosamente la boca de cada paciente buscando o descartando la existencia de lesiones patológicas asociadas en las diferentes áreas de la mucosa oral. Se observaba, con la ayuda de dos espejos intraorales, las encías en primer lugar, en segundo lugar se inspeccionaba el paladar, posteriormente observamos el suelo de la boca y la lengua, y por último las mucosas yugales y zonas de vestíbulos.

5.3.3. Índice CAOD

Se registró el índice CAOD de cada paciente para medir la patología dentaria. Para ello se contabilizaron todos los dientes hasta el 2º molar, asignando a cada diente una letra si presentaba alguna incidencia: “A” si estaba ausente por caries, una “C” si estaba careado en cualquiera de sus superficies o una “O” si estaba obturado. Luego, se sumaron todos los dientes en cada paciente a los que se asignó una letra para obtener el valor del CAOD. Para obtener la media en cada grupo se dividía la suma total de todos los individuos entre el número total de individuos.

$$\text{CAOD} = \frac{\text{Cariados + Ausentes + Obturados}}{\text{núm. individuos estudiados}}$$

5.3.4. Índice de placa

Se apuntó el índice de placa según Sillness y Løe (121). En este índice se valoran en cada diente 2 superficies, una vestibular y otra lingual/palatina. A cada superficie se le otorgó un valor, de 0 si había ausencia total de placa, de 1 si la placa sólo se evidenciaba al pasar la sonda, de 2 si esta placa era una acumulación moderada de placa en el área gingival que es apreciada a simple vista, y por último de 3, si había placa abundante en esta misma zona e incluso cubriendo el diente adyacente.

5.3.5. Índice de sangrado

Para determinar si existía inflamación y actividad de la enfermedad en la encía se utilizó el índice gingival simplificado descrito por Ainamo y Bay en 1975 (122), que consiste en una exploración leve de 4 puntos (mesial, vestibular, distal y palatino) del surco gingival con una sonda periodontal para determinar la presencia o ausencia de sangrado 30 segundos después de la introducción de la sonda. El resultado se expresa como un porcentaje obtenido tras dividir el número de puntos que sangran por el número de puntos totales multiplicado por 100. La exploración se realizaba con la sonda de la OMS (40).

5.3.6. Profundidad de las bolsas periodontales

Se introdujo la sonda de la OMS en cada diente en 6 puntos, 3 por vestibular (mesial, vestibular y distal) y 3 por palatino (mesial, palatino y distal) para medir la distancia del margen gingival al fondo de la bolsa detectable clínicamente en milímetros, redondeando al milímetro superior. Posteriormente los resultados obtenidos se dividieron en tres apartados según la bolsa fuera

fisiológica (1-3 mm), moderada (4-5 mm) y profunda (≥ 6), y se calculó el porcentaje en cada paciente de cada grupo de profundidad de bolsas (40, 123).



Figura 3. Sondaje de la profundidad de bolsa periodontal.

5.3.7. Recesión gingival

Con la misma sonda de la OMS se midió en milímetros y se registró la distancia entre la línea amelocementaria y el margen gingival. En el caso de que el diente tuviera una corona de metal-porcelana la medida comenzaba en el margen de esta (40).

5.3.8. Pérdida de inserción clínica

Se calculó midiendo la distancia entre la línea amelocementaria y el fondo de la bolsa periodontal detectable clínicamente. Para ello, sumamos la profundidad de la bolsa a la recesión gingival, ya que esta expresa la distancia entre la situación original de la encía y el hueso alveolar remanente (40).

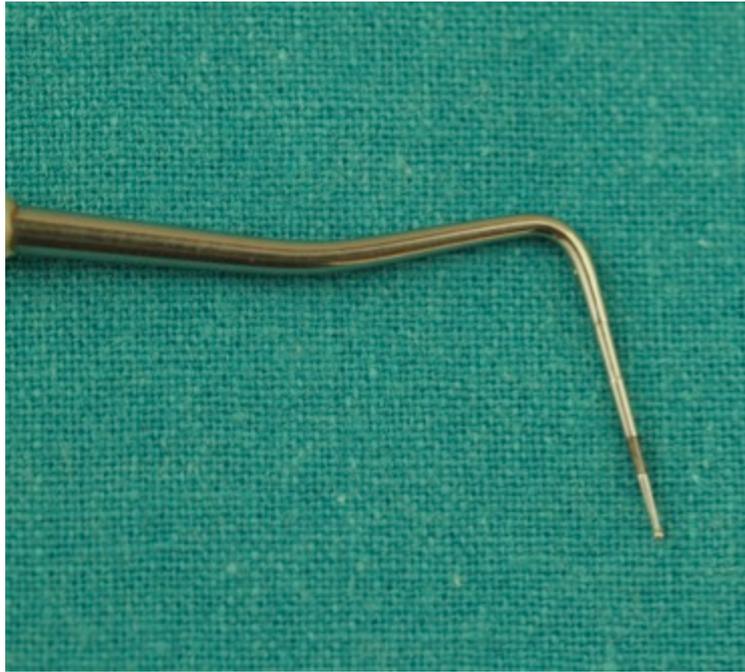


Figura 4. Sonda de la OMS.

5.3.9. Sialometrías

Posteriormente se realizó una sialometría total en reposo (STR), una sialometría total estimulada (STE) y una sialometría parotídea estimulada (SPE).

Para la recogida de saliva para la **sialometría total en reposo (STR)** se utilizó la técnica de la expectoración. En ella, el paciente estaba en un ambiente relajado, sentado, con las piernas semiflexionadas, cuerpo y cabeza ligeramente inclinada hacia delante. Además, debían estar en ayunas desde 2 horas antes, sin cepillarse los dientes y sin haber fumado 1 hora antes de la prueba. Los pacientes permanecían con los labios cerrados y mantenían la saliva que se iba secretando en la boca; cada minuto la saliva se vertía en el tubo de ensayo hasta un total de 5 minutos. Por último, medíamos y registrábamos la cantidad de saliva en mililitros por 5 minutos.



Figura 5. Material para realizar las sialometrías.

En la **sialometría total estimulada (STE)**, los pacientes estuvieron mascando un bloque de parafina, y desechando la saliva de los 2 primeros minutos, se recogió la de los siguientes 5 minutos de la misma forma que hemos explicado para la sialometría total en reposo.

También se realizó un **sialometría parotídea estimulada (SPE)** utilizando la cápsula de Lashley. Esta cápsula consta de un disco de doble cámara, separadas estas por un tabique. La cámara externa se conecta mediante un tubo a una bomba de vacío (efecto de succión), y por la interna sale la saliva a través de otro tubo flexible va al tubo de ensayo. La duración de la prueba fue también de 5 minutos y se estimulaba la producción de saliva con ácido cítrico al 2%, que era vertido sobre la cara dorsal de la lengua cada 30 segundos. Al final medíamos la cantidad de saliva obtenida en el tubo de ensayo en mililitros por 5 minutos (119). Una vez se habían recogido las muestras de saliva, se congelaban a -80°C para el posterior análisis de la IL-6.



Figura 6. A. Cápsula de Lashley. **B.** Cápsula de Lashley colocada en una paciente.

5.3.10. Análisis de las muestras salivales

Cuando quisimos realizar el análisis de la IL-6, sacamos las muestras del congelador que se encontraban a -80°C . La placa, los estándares y los controles se encontraban almacenados a -20°C y los reactivos del kit a una temperatura comprendida entre 2 y 8°C .

En primer lugar, preparamos el IL-6 Standard, reconstituyéndolo con 5 ml del calibrador RDST (para células o sobrenadante) o RDGF (suero o plasma). A continuación se prepararon las diluciones seriadas, en 7 tubos desde una concentración de 300 pg/ml hasta 3,12 pg/ml.

Se añadieron 100 μ l del diluyente RD1W en todos los pocillos, donde seguidamente se añadieron 100 μ l de Standard y 100 μ l de las muestras, siempre por duplicado.

Posteriormente, se incubó la placa durante dos horas (en un agitador mecánico a 200 rpm), y se introdujo en una bolsa de aluminio. Durante ese tiempo, se preparó una cantidad suficiente de Buffer de lavado (PBS con Tween 20 al 1%), con 20 ml de tampón de lavado y 480 ml de agua destilada, mezclando suavemente para evitar que se formara espuma.

Una vez transcurridas esas dos horas, se lavó la placa cuatro veces con 200 μ l de Buffer de lavado, poniendo especial énfasis en que no quedaran reactivos y que se fijaran bien los anticuerpos a las muestras.

A continuación se añadieron 200 μ l de IL-6 conjugado en todos los pocillos, y se volvió a incubar durante dos horas. Mientras tanto, se preparó la solución de sustrato (tetrametil-bencidina), mezclando reactivo de color A y B en volúmenes iguales (prepararlo un máximo de 15 min antes de colocarlo).

Se volvió a lavar la placa 4 veces con 200 μ l con Buffer de lavado y entonces se añadió 200 μ l de la solución de sustrato, e incubamos durante 20 minutos.

Finalmente se añadieron 50 μ l de la solución de parada (ácido fosfórico 1M) en toda la placa, y se procedió a leer la absorbancia de cada pocillo en un espectrofotómetro utilizando 450 nm como longitud de onda principal y los niveles de IL-6 se expresaron en media \pm desviación estándar y en pg/mL (124).

5.4. Muestra y metodología estadística

5.4.1. Análisis de la muestra completa

Se realizó el análisis descriptivo en todos los pacientes del estudio (n=146). Este análisis descriptivo contenía los parámetros estadísticos más relevantes para todas las variables de análisis:

- Media, desviación estándar, mínimo, máximo y mediana para las continuas
- Frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) para las categóricas

También se realizó el análisis inferencial de la muestra total para englobar todos los contrastes estadísticos necesarios para concluir sobre las hipótesis de la investigación.

En primer lugar, se estudió la homogeneidad de los dos grupos de individuos respecto al perfil demográfico y hábito de tabaquismo.

En segundo lugar, se estudió la asociación univariante entre cada uno de los factores periodontales independientes y la presencia de artritis. Para los análisis de homogeneidad y el estudio univariante, se aplicaron las siguientes pruebas estadísticas:

- Test t de muestras independientes, para evaluar la igualdad de medias de parámetros de tipo continuo en los dos grupos definidos por el diagnóstico.
- Test Chi² de homogeneidad, para evaluar la asociación o dependencia entre variables de tipo categórico (diagnóstico frente a otros).

5.4.2. Análisis del subgrupo IL-6

El diagnóstico como tal y la interleuquina-6 fueron las variables respuesta principales en función de las cuales se estimaron los modelos de valor pronóstico del resto de parámetros.

En primer lugar, se estudió la homogeneidad de los dos grupos de individuos respecto al perfil demográfico y hábito de tabaquismo. De los resultados que se obtengan se concluirá la necesidad de ajustar los modelos estadísticos por dichos aspectos o no.

Se estudió la asociación univariante entre cada uno de los factores periodontales independientes y la presencia de artritis. El objeto de este apartado era obtener una primera visión de las asociaciones existentes, con el fin de reducir el número de factores a considerar en los posteriores modelos multivariantes.

Para los análisis de homogeneidad y el estudio univariante, se aplicaron las pruebas estadísticas:

- Test t de muestras independientes, para evaluar la igualdad de medias de parámetros de tipo continuo en los dos grupos definidos por el diagnóstico. La mayoría de los parámetros continuos seguían estrictamente una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov) y en los pocos casos donde era discutible (recesión, porcentaje de bolsas severas, SPE e ILQ6) el tamaño de la muestra (n=146) permitió una aproximación paramétrica fiable. Aun con todo, se aplicaron en estos casos y de forma paralela una prueba no paramétrica de Mann-Whitney para corroborar resultados.

- Test Chi² de homogeneidad, para evaluar la asociación o dependencia entre variables de tipo categórico (diagnóstico frente a otros). En tablas 2x2, se atendió al estadístico exacto de Fisher siempre que hubiera más de una celda con frecuencia esperada inferior a 5 casos.

Una vez identificados aquellos factores que mostraron una asociación significativa o próxima a la significación ($p < 0,1$), se estimó un modelo de regresión logística para la variable respuesta diagnóstico de artritis.

El objetivo de este análisis fue identificar el subgrupo óptimo de variables periodontales, en el sentido de que son las que más explican la existencia de la enfermedad y considerar cualquier otra no mejora la capacidad explicativa.

El método de eliminación hacia atrás de las variables se basa en el estadístico de Wald, comprobándose en los pasos sucesivos que la exclusión de un factor no provoca cambios en los coeficientes del resto superiores a un 10%.

Se obtuvo estimaciones de los coeficientes y del odds ratio, con intervalos de confianza al 95%. Se obtuvo R^2 de Nagelkerke y test de Hosmer-Lemeshow para evaluar la bondad de ajuste.

Para el estudio de la IL-6 se realizó, análogamente, una aproximación univariante mediante el coeficiente de correlación de Pearson y la prueba no paramétrica de Mann-Whitney.

A continuación, se desarrolló un modelo estadístico de Regresión Lineal Múltiple. El modelo final se construyó a partir de un modelo inicial saturado (con todos los factores que se han concluido relevantes forzosamente incluidos) del que, de modo iterativo y manual, se fueron extrayendo los términos que no eran estadísticamente significativos. Así, fue posible controlar la existencia de

posibles factores de confusión y comprender a fondo las relaciones entre todas las variables de la investigación.

La significatividad de entrada en el modelo para los factores es 0,05 y la de salida 0,1.

Finalmente, se validó el cumplimiento de todas las hipótesis teóricas que exige la aplicación de la técnica de regresión.

La artritis es una patología que implica fundamentalmente inflamación en el paciente, también a nivel periodontal, con la lógica afección de los parámetros clínicos orales. A su vez, la progresión de la enfermedad puede llevar a mayor dificultad en el cumplimiento de una correcta higiene bucal. En esta situación, las relaciones causa-efecto se presentan difíciles de determinar y, por tanto, los modelos estadísticos tienen que diseñarse para conseguir conclusiones fiables. El nivel de significatividad empleado en los análisis fue el 5% ($\alpha=0.05$).

Un modelo de regresión logística presentaba una potencia del 77,4% para detectar como estadísticamente significativo un *odds ratio* de un parámetro periodontal de valor 2,25, (asumiendo tipificación del mismo y probabilidad de artritis 0,5 cuando el parámetro es nulo). La estimación era válida para un nivel de confianza del 95%.

El modelo de regresión lineal múltiple para la IL-6 sobre el grupo de 30 pacientes con artritis presentaba una potencia de 63,4% para detectar como significativamente no nulo el coeficiente de un parámetro cuya R^2 parcial fuera 0,16 (correlación moderada $R=0,4$).

6. RESULTADOS

6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO E INFERENCIAL DE LA MUESTRA TOTAL

6.1.1. Homogeneidad de los grupos

El primer análisis consistió en comprobar que ambas muestras (controles y pacientes) eran homogéneas en lo que respecta a variables de perfil demográfico y hábitos nocivos.

Se concluyó la homogeneidad de los dos grupos de individuos, alcanzándose distribuciones idénticas en aspectos como el sexo o la condición de fumador.

6.1.2. Relación entre diagnóstico y variables dentales, periodontales y salivales.

Se realizó una aproximación univariante para identificar aquellos indicadores periodontales y salivales que, por separado, difirieron en los grupos sanos/enfermos. En la tabla siguiente se presentan los resultados de los test estadísticos que evaluaron la igualdad de medias en ambos segmentos:

	p-valor	T
CAOD	0,248	-1,159
Sangrado	0,482	-,704
Índice de placa	0,000***	-5,475
Bolsas periodontales	0,012*	-2,549
% bolsas 1-3 mm	0,002**	3,215
% bolsas 4-5 mm	0,000***	-4,134
% bolsas ≥6 mm	0,828	-,217
Pérdida de inserción	0,027*	-2,229
STR	0,001 **	3,504
STE	0,073	1,809
SPE	0,000***	4,946

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 6. Resultados test de igualdad de medias de parámetros periodontales según diagnóstico

Existieron diferencias significativas en bastantes de los parámetros evaluados (placa, número de bolsas y tamaño, inserción, STR y SPE), además de fuertes tendencias para otros (STE).

6.1.2.1. CAOD

El grupo de estudio presentó una media de índice CAOD de $11,84 \pm 6,65$, con un valor mínimo de 0 y un máximo de 28, siendo el rango igual a 28, mientras que la media en el grupo control fue de $10,56 \pm 6,62$, con un rango igual al anterior.

No se obtuvieron diferencias significativas al comparar ambos grupos para esta variable al aplicar el test de la T de Student ($p = 0,248$).

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
CAOD	1	73	10,56	6,621	,775
	2	73	11,84	6,658	,779

Tabla 7. Índice CAOD según grupo.

6.1.2.2. Índice de sangrado

Mientras que el grupo de pacientes con AR presentó un índice de sangrado de $16,85 \pm 16,04\%$, el porcentaje para el grupo que no padecía AR fue de $14,97 \pm 16,26\%$.

Al aplicar el test T observamos que las diferencias entre los grupos para el índice de sangrado no fueron significativas ($p = 0,482$).

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Sangrado	1	73	14,975	16,2643	1,9036
	2	73	16,858	16,0410	1,8775

Tabla 8. Porcentaje de sangrado según grupo.

6.1.2.3. Índice de Placa

El grupo de pacientes con AR presentaba una media de índice de placa de $1,60 \pm 0,58$, con un rango de 2,61 al ser el valor máximo 3 y el mínimo 0,39. En el grupo control la media de $1,07 \pm 0,59$, siendo el máximo de 2,79 y el mínimo 0,08. El rango en este grupo era de 2,71.

La placa se presentó significativamente más elevada también en el grupo de pacientes con artritis al evaluar los resultados con el test de la T de Student ($p=0,000$).

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Placa	1	73	1,0759	,59423	,06955
	2	73	1,6078	,57969	,06785

Tabla 9. Índice de placa según grupo.

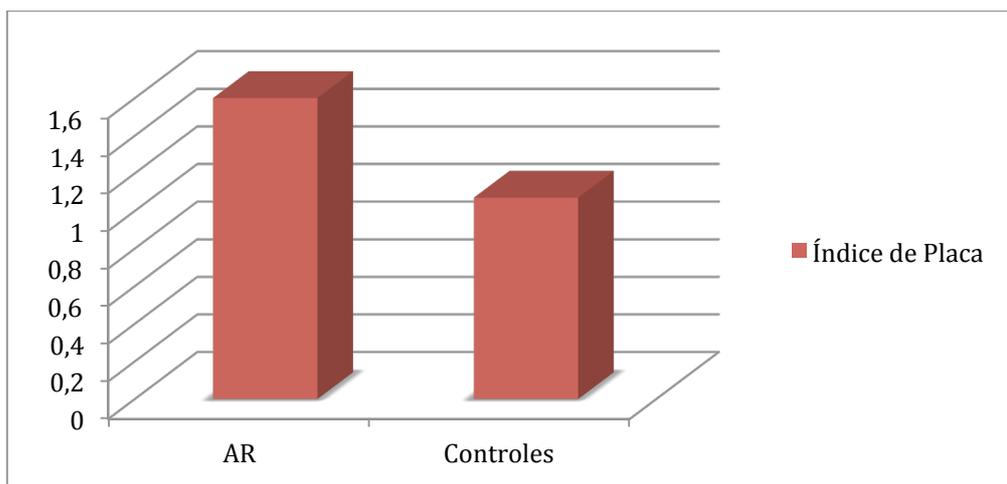


Figura 7. Índice de placa según grupo.

6.1.2.4. Bolsas periodontales

El número medio de bolsas en el grupo de artritis era de $2,29 \pm 0,72\text{mm.}$, con un rango de 4mm. comprendido entre 5,11mm u 1,11mm. La media del grupo control era de $2,01 \pm 0,6\text{mm.}$, con un rango de 3,18mm. entre un máximo de 4,22mm. y un mínimo de 1,04mm.

La media del grupo de pacientes con AR fue significativamente superior a la del grupo control, ya que se obtuvo un p-valor de 0,012 en el test T.

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Bolsas periodontales	1	73	2,0138	,60192	,07045
	2	73	2,2936	,71911	,08417

Tabla 10. Bolsas periodontales según grupo.

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
bolsas 1 a 3mm	1	72	79,199	23,6093	2,7824
	2	73	64,837	29,7888	3,4865
bolsas 4 a 5mm	1	73	15,7115	15,20502	1,77961
	2	73	30,0140	25,35013	2,96701
bolsas \geq 6mm	1	73	4,6837	12,87651	1,50708
	2	73	5,1486	12,99225	1,52063

Tabla 11. Porcentaje de bolsas periodontales según su profundidad.

No sólo se comprobó que los pacientes artríticos presentaban una media mayor de bolsas periodontales, sino que la distribución por tamaño también era significativamente distinta entre los grupos.

Las bolsas de poca profundidad (1-3mm.) supusieron un porcentaje del $79,2 \pm 23,61\%$ en el grupo de los controles. En este grupo el porcentaje máximo de bolsas fue de un 100% y el mínimo de 0%, con un rango del 100%. En el grupo con AR la media del porcentaje de bolsas de 1 a 3mm. era de $64,83 \pm 29,78\%$. Existían diferencias significativas ($p=0,00$) al aplicar el test T en el porcentaje medio de bolsas pequeñas (1-3 mm).

En promedio, el tamaño de bolsas medianas (4-5mm.) suponía el $30,01 \pm 25,35\%$ de todas las bolsas en el grupo AR, frente a sólo el $15,71 \pm 15,20\%$ en el grupo control, con un máximo de 67,86%. Al comparar las medias, esta diferencia era estadísticamente significativa ($p=0,000$, test T), las bolsas de tamaño medio (4-5 mm) eran proporcionalmente más abundantes en el grupo de artritis al analizar los valores con el test de la T de Student.

Sin embargo, la proporción de bolsas más profundas ($\geq 6\text{mm.}$) era prácticamente similar en ambos grupos ($p=0,828$). La media del porcentaje de estas bolsas era de $5,14 \pm 12,99$ en el grupo de pacientes con AR frente a un $4,68 \pm 12,87$ en los pacientes sanos.

6.1.2.5. Pérdida de inserción clínica

La pérdida de inserción clínica media en los sujetos con la patología reumatoide era de $2,45 \pm 0,82\text{mm.}$, con un mínimo de $1,11\text{mm.}$, un máximo de $5,11\text{mm.}$ y un rango de 4mm. En cuanto al grupo control, la media era de $2,17 \pm 0,67\text{mm.}$, el mínimo de $1,08$ y el máximo de $4,24\text{mm.}$, dejando un rango de $3,16\text{mm.}$

Al aplicar el test T encontramos que estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,027$, t-test).

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Pérdida de inserción clínica	1	73	2,1781	,67210	,07866
	2	73	2,4559	,82575	,09665

Tabla 12. Pérdida de inserción según grupo.

6.1.2.6. STR, STE y SPE

Los valores medios de STR y SPE se mostraron claramente disminuidos en el grupo test de pacientes con AR, alcanzándose la significancia estadística. La media de STR para el grupo de AR fue de $1,45 \pm 0,76$ ml/5min, con un rango de 3,8 ml/5min. Para el grupo control la media fue de $2,15 \pm 1,54$ ml/5min, siendo el máximo 8,5 ml/5min y el mínimo 0,1 ml/5min. Se concluyó que había diferencia significativa entre ambos grupos al aplicar el test de la T de Student ($p=0,001$).

En cuanto a la STE, la media en el grupo de pacientes con AR fue de $3,8 \pm 2,2$ ml/5min, con un mínimo de 0 ml/5min y un máximo de 11,5 ml/5min. En el grupo control se obtuvo una media de $4,56 \pm 2,79$ ml/5min con un rango de 13,25 ml/5min, hallando un mínimo de 1,24 ml/5min y un máximo de 14,5 ml/5min. Estas diferencias no fueron significativas al aplicar el test T.

La media de SPE en el grupo de estudio fue $0,49 \pm 0,53$ ml/5min, con un rango de 2 ml/5min formado por un mínimo de 0 ml/5min y un máximo de 2 ml/5min, lo que contrastaba con la del grupo control de $1,18 \pm 1,08$ ml/5min que presentaba un máximo de 6,7 ml/5min y un mínimo de 0 ml/5min. El rango para la SPE en este grupo fue de 6,7 ml/5min. Al igual que para la STR, la diferencia en las medias de SPE era estadísticamente significativa ($p=0,000$, test T).

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
STR	1	73	2,15	1,545	,181
	2	73	1,45	,765	,089
STE	1	73	4,564	2,7947	,3271
	2	73	3,811	2,2043	,2580
SPE	1	73	1,187	1,0838	,1269
	2	73	,489	,5298	,0620

Tabla 13. STR, STE y SPE según grupo.

6.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO, INFERENCIAL Y MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DEL SUBGRUPO IL-6

6.2.1. Homogeneidad de los grupos

El primer análisis consistió en comprobar que ambas muestras (controles y pacientes) eran homogéneas en lo que respecta a variables de perfil demográfico y hábitos nocivos. La tabla siguiente resume los p-valores obtenidos en las pruebas de homogeneidad:

	p-valor	Test
Sexo	1,000	Chi ²
Edad	0,276	T
Tabaquismo	1,000	Chi ²
Cantidad de tabaco	0,486	MW

Tabla 14. Resultados test de homogeneidad de grupos test y control.

Se concluyó, por tanto, la homogeneidad de los dos grupos de individuos, alcanzándose distribuciones idénticas en aspectos como el sexo o la condición de fumador.

Se derivó de ello una consecuencia importante para los modelos posteriores sobre el diagnóstico y es que no fue preciso ajustar dichos modelos por estos factores (ya que aunque pudieran relacionarse con las variables periodontales, no lo hacen con el diagnóstico). La relación variables periodontales-diagnóstico estaba libre de efectos de confusión.

6.2.2. Relación entre diagnóstico y variables periodontales

Antes de la construcción de un modelo de regresión para explicar las asociaciones con el diagnóstico, se propuso una aproximación univariante para identificar aquellos indicadores periodontales que, por separado, difirieron en los grupos sanos/enfermos. El objeto de la misma fue conseguir reducir la complejidad del problema a un nivel aceptable, restringiéndonos a los aspectos influyentes o susceptibles de hacerlo y evitar así modelos sobreparametrizados.

En la tabla siguiente se presentan los resultados de los test estadísticos que evaluaron la igualdad de medias en ambos segmentos:

	p-valor (test T)
CAOD	0,595
Sangrado	0,749
Índice de placa	<0,001***
Bolsas periodontales	0,008**
% bolsas 1-3 mm	0,009**
% bolsas 4-5 mm	0,001***
% bolsas ≥6 mm	0,562
Recesión	0,611
Pérdida de inserción	0,003**
STR	0,054
STE	0,214
SPE	0,002**
IL-6	0,036*

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 15. Resultados test de igualdad de medias de parámetros periodontales según diagnóstico.

Existieron diferencias significativas en bastantes de los parámetros evaluados (placa, número de bolsas y tamaño, inserción, SPE, IL-6), además de fuertes tendencias para otros (STR).

Aunque no era estrictamente necesario, por disponer de un buen tamaño muestral, se realizaron pruebas de tipo Mann-Whitney para las variables con desviaciones respecto a la normal, obteniéndose resultados comparables: porcentaje de bolsas $\geq 6\text{mm}$ ($p=0,851$), recesión ($p=0,613$), SPE ($p=0,001$) e IL-6 ($p=0,005$).

6.2.2.1. Índice de Placa

Al comparar las medias del índice de placa bacteriana, la media en el grupo de pacientes con artritis se presentó significativamente más elevada ($p<0,001$, test T):

	Grupo		
	Total	Control	Artritis
N	60	30	30
Media	1,33	,97	1,68
Desviación típica	,67	,63	,5
Mínimo	,06	,06	1,05
Máximo	3	2,37	3
Mediana	1,37	,84	1,59

Tabla 16. Índice de placa según grupo.

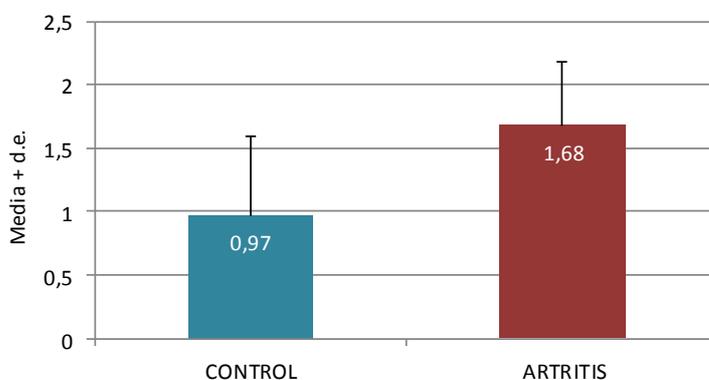


Figura 8. Índice de placa según diagnóstico.

6.2.2.2. Bolsas periodontales

El número medio de bolsas en el grupo de artritis era de $2,43 \pm 0,66$ mm., significativamente mas elevada que la cifra del grupo control, $1,97 \pm 1,91$ mm. (se obtuvo un p-valor=0,008 en el test T).

	Grupo		
	Total	Control	Artritis
N	60	30	30
Media	2,2	1,97	2,43
Desviación típica	,68	,64	,66
Mínimo	1,08	1,08	1,15
Máximo	4,08	4,08	3,77
Mediana	2,08	1,91	2,19

Tabla 17. Bolsas periodontales según grupo.

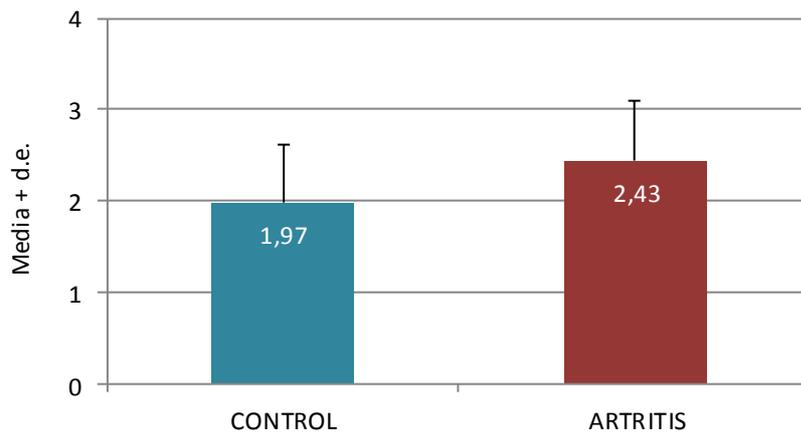


Figura 9. Bolsas periodontales según diagnóstico.

		Grupo		
		Total	Control	Artritis
Bolsas 1 a 3 mm.	N	60	30	30
	Media	70	79,6	60,3
	Desviación típica	28,9	22,5	31,6
	Mínimo	0	0	0
	Máximo	100	100	100
	Mediana	75,2	89,6	62,8
Bolsas 4 a 5 mm.	N	60	30	30
	Media	25	14,5	35,5
	Desviación típica	24,3	13,2	28,3
	Mínimo	0	0	0
	Máximo	100	42,5	100
	Mediana	19,6	10,4	34,8
Bolsas ≥ 6 mm.	N	60	30	30
	Media	5	5,8	4,1
	Desviación típica	11,4	14,5	7,1
	Mínimo	0	0	0
	Máximo	72,7	72,7	25
	Mediana	0	0	0

Tabla 18. Porcentaje de bolsas periodontales según su profundidad.

No sólo se comprobó que los pacientes artríticos presentaban más bolsas, sino que la distribución por tamaño también era significativamente distinta.

Como se observa en la tabla Tx y el gráfico siguiente equivalente, las bolsas de tamaño medio (4-5 mm) eran proporcionalmente mucho más abundantes en el grupo de artritis. En promedio, este tamaño suponía el 35,5% de todas las bolsas en el grupo test frente a sólo el 14,5% en el grupo control. Esta diferencia era estadísticamente significativa ($p=0,001$, test T). Análogamente, también había diferencias significativas ($p=0,009$, test T) en el

porcentaje medio de bolsas pequeñas (1-3 mm). Las bolsas de esta profundidad supusieron un porcentaje más alto en el grupo de los controles. Sin embargo, la proporción de bolsas más profundas es prácticamente similar en ambos grupos ($p=0,562$).

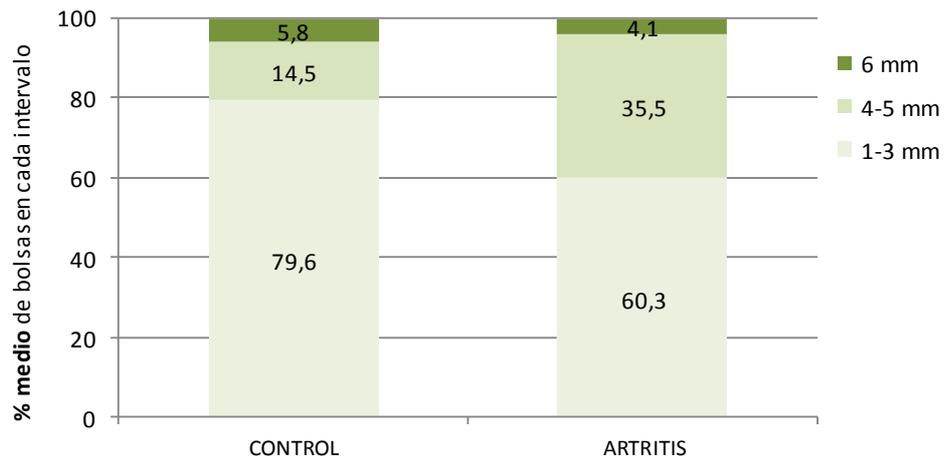


Figura 10. Tamaño de las bolsas según diagnóstico.

6.2.2.3. Pérdida de inserción clínica

La pérdida media en los sujetos con la patología reumatoide era de $2,68 \pm 0,77$ mm. frente a $2,10 \pm 0,67$ mm. en el grupo control. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,003$, test T):

	Grupo		
	Total	Control	Artritis
N	60	30	30
Media	2,39	2,10	2,68
Desviación típica	,77	,67	,77
Mínimo	1,08	1,08	1,15
Máximo	4,93	4,24	4,93
Mediana	2,36	1,98	2,58

Tabla 19. Pérdida de inserción clínica según grupo.

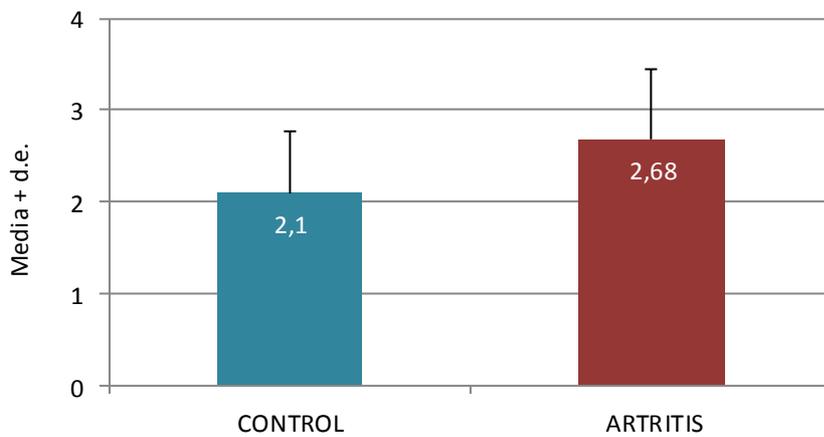


Figura 11. Pérdida de inserción según diagnóstico.

6.2.2.4. STR y SPE

Los valores medios de los parámetros STR y SPE se mostraron claramente disminuidos en el grupo test de pacientes con AR, aunque sólo para el SPE se alcanzó una significancia estadística importante ($p=0,002$, test T). No obstante, para el STR, la prueba estadística apuntó una marcada tendencia ($p=0,054$, test T):

		Grupo		
		Total	Control	Artritis
STR	N	60	30	30
	Media	1,8	2,03	1,58
	Desviación típica	,91	1,11	,59
	Mínimo	,5	,7	,5
	Máximo	5,8	5,8	3
	Mediana	1,65	1,8	1,55
STE	N	60	30	30
	Media	4,14	4,5	3,78
	Desviación típica	2,24	2,54	1,86
	Mínimo	1,2	1,5	1,2
	Máximo	14,50	14,5	9,5
	Mediana	3,65	4	3,5
SPE	N	60	30	30
	Media	,8	1,13	,46
	Desviación típica	,86	,99	,55
	Mínimo	0	0	0
	Máximo	4	4	2
	Mediana	,50	,90	0,30

Tabla 20. STR, STE y SPE según grupo.

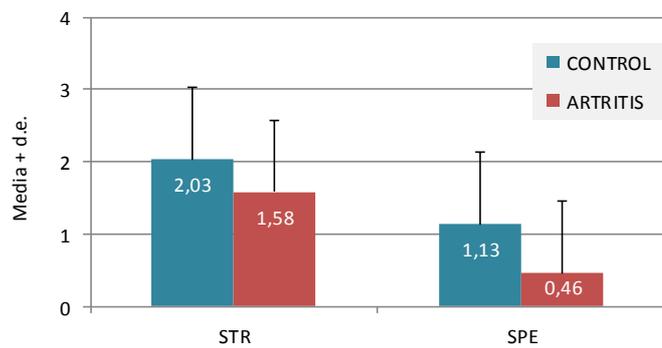


Figura 12. STR y SPE según diagnóstico.

6.2.2.5. IL-6

Por último, respecto a la concentración de IL-6 en saliva, al comparar los resultados de los dos grupos estudiados encontramos que había un marcado incremento en los pacientes de AR, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,036$, test T). Los valores de las medias de los grupos de AR y de pacientes sin AR fueron: $28,1 \pm 30,2$ pg/mL frente a $14,47 \pm 16,61$ pg/mL en controles.

	Grupo		
	Total	Control	Artritis
N	60	30	30
Media	21,29	14,47	28,1
Desviación típica	25,12	16,61	30,2
Mínimo	2,13	2,13	2,47
Máximo	108,7	59,51	108,7
Mediana	12,34	6,44	17,84

Tabla 21. IL-6 según grupo.

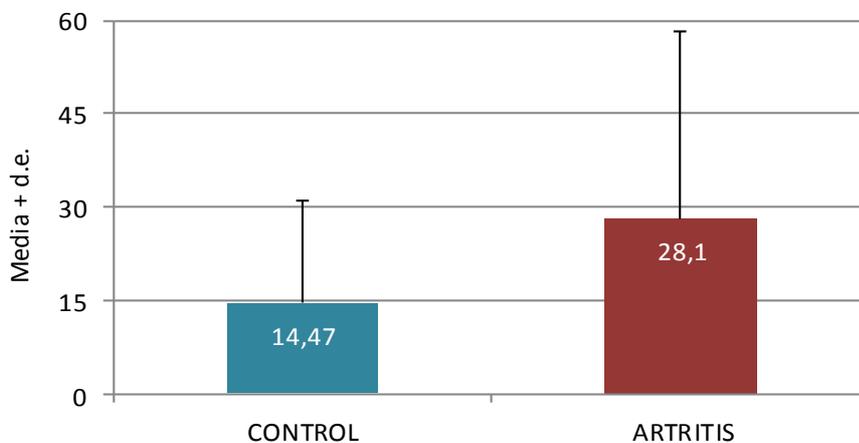


Figura 13. IL-6 según diagnóstico.

6.2.3. Análisis logístico del diagnóstico de artritis reumatoide

Se identificó, pues, un subconjunto de parámetros periodontales que presentaban una asociación en mayor o menor grado con el diagnóstico de artritis.

El propósito de este apartado fue estimar un modelo explicativo del diagnóstico a partir de dichos parámetros. La regresión logística era la metodología apropiada para abordar este objetivo.

El método de eliminación controlada hacia atrás de variables finalizó con la permanencia de cinco de ellas en el modelo:

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
PLACA	1,914	,873	4,802	1	,028	6,779	1,224	37,550
% BOLSAS 1-3mm	,102	,053	3,613	1	,057	1,107	,997	1,229
%BOLSAS 4-5mm	,119	,061	3,780	1	,052	1,127	,999	1,271
PÉRDIDA INSERCIÓN	1,476	,813	3,298	1	,069	4,376	,890	21,527
SPE	-1,141	,576	3,930	1	,047	,319	,103	,987
Constante	-15,336	6,193	6,133	1	,013	,000		

Tabla 22. Estimación de coeficientes para el modelo de regresión logística sobre el diagnóstico.

La eliminación de cualquiera de estas variables implica una alteración excesiva (superior al 15%) del coeficiente estimado del resto, por lo que se decide su permanencia en la ecuación.

- El índice de placa era el parámetro más diferenciador de la artritis respecto al grupo de los sanos ($p=0,028$). El OR estimado para el factor era de 6,77 con IC95% (1,22 37,5), esto es, significativamente mayor de 1. Concretamente, por cada unidad de índice adicional, el odds o riesgo de presentar artritis se elevaba casi 7 veces.
- También se observó cómo el SPE explicaba de forma significativa la presencia de artritis. La estimación del OR se cifró en 0,32 con IC95% (0,10 0,98), lo que sugería una disminución del 68% en el riesgo por cada unidad incremental de SPE que se tuviera.
- Aspectos muy asociados al diagnóstico eran las proporciones relativas de bolsas pequeñas y medianas que se presentaron. Si cada una de estas proporciones aumentaba en una unidad porcentual, el riesgo de artritis se elevaba un 10,7% para las bolsas pequeñas y un 12,7% para las medianas. En ambos casos no se alcanzó la significancia estadística por escaso margen, de ahí que los intervalos de confianza estimados incluyeran al valor de referencia (1).
- Finalmente, la pérdida de inserción también era un parámetro relevante que contribuyó de manera casi significativa a discriminar los pacientes sanos de los que padecían la patología artrítica. El odds ratio se cifró en 4,38; pero no puede aceptarse que sea no nulo.

El modelo obtenido permitía construir la ecuación que liga la probabilidad con los factores considerados relevantes:

$$\frac{p}{1-p} = 0,00000021 \cdot 6,78^{placa} \cdot 1,11^{bolsas1a3mm} \cdot 1,13^{bolsas4a5mm} \cdot 4,38^{inserción} \cdot 0,32^{SPE}$$

Sustituyendo los valores de los parámetros era posible obtener una predicción o pronóstico de la probabilidad p de presentar diagnóstico de artritis.

La predicción de la probabilidad p en función del valor de la placa se representa en el siguiente gráfico para un paciente con todos los demás parámetros fijados a las medias de la muestra global:

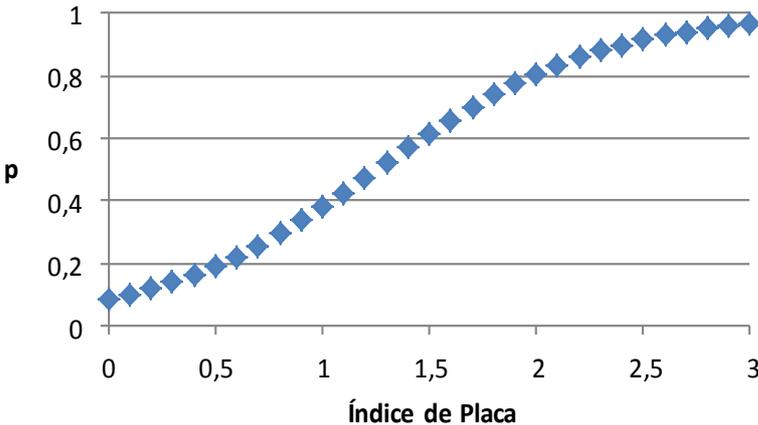


Figura 14. Probabilidad de artritis según en índice de placa.

Análogamente, para valores medios de todos los parámetros, puede visualizarse la función logística respecto al SPE:

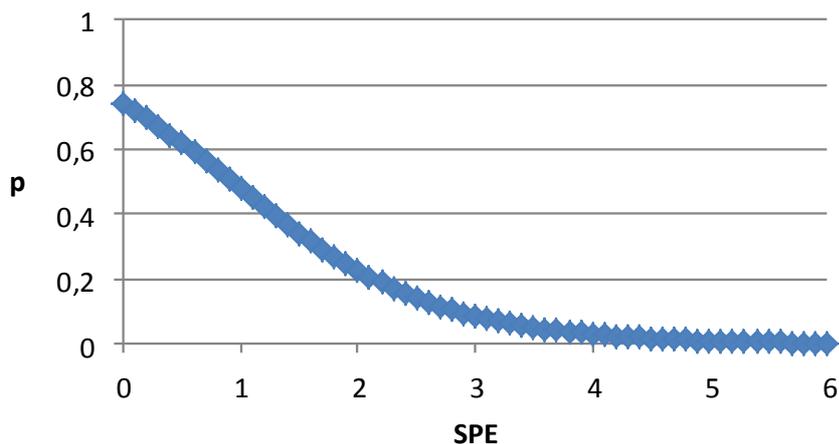


Figura 15. Probabilidad de artritis según SPE.

La prueba de Hosmer-Lemeshow confirmó que el modelo se ajustaba favorablemente a los datos ($p=0,845$). Asimismo, el valor del R^2 de Nagelkerke tomó el valor 0,592, lo que sugiere que un 59,2% de la varianza de la presencia de enfermedad puede ser explicada por los factores contemplados.

Con la ecuación estimada, pudo calcularse la probabilidad de presentar artritis de cualquier individuo del que se conociera la información periodontal. Si esta probabilidad superaba el valor 0,5, se predecirá artritis. Esta sencilla regla aplicada a la muestra actual clasificó correctamente al 81,7% de todos los sujetos.

La sensibilidad de la regla se elevó al 83,3%, esto es, de todos los pacientes enfermos, éste es el porcentaje de detectados como tales. La especificidad era similar (80%): Cuatro de cada cinco sujetos sanos se clasificaban correctamente.

6.2.4. Estudio de la IL-6

En el apartado anterior hemos observado como había una diferencia significativa ($p=0,036$) en cuanto a la presencia en saliva de IL-6 entre el grupo de pacientes con AR ($28,1 \pm 30,2$ pg/mL) y el grupo control ($14,47 \pm 16,61$ pg/mL).

A continuación, se restringió la muestra a los 30 pacientes de artritis con el objetivo de explicar y predecir la IL-6 en función de los parámetros dentales.

En una primera aproximación univariante se estudió la relación entre IL-6 y cada uno de dichos parámetros.

La siguiente tabla resume el resultado de los test estadísticos aplicados para evaluar la correlación entre IL-6 y parámetros independientes:

	p-valor (r Pearson)
Sexo	0,565 (MW)
Edad	0,266 ($r=0,210$)
Tabaquismo	0,044* (MW)
CAOd	0,473 ($r=0,136$)
Sangrado	0,020* ($r=0,423$)
Índice de placa	0,172 ($r=0,256$)
Bolsas periodontales	0,860 ($r=0,034$)
% bolsas 1-3 mm	0,930 ($r=-0,017$)
% bolsas 4-5 mm	0,682 ($r=0,078$)
% bolsas 6 mm	0,209 ($r=-0,236$)
Recesión	0,728 ($r=0,066$)
Pérdida de inserción	0,740 ($r=0,063$)
STR	0,019* ($r=-0,426$)
STE	0,048* ($r=-0,365$)
SPE	0,188 ($r=-0,247$)

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; MW=Test de Mann-Whitney; r = coef. lineal de Pearson

Tabla 23. Resultados test de asociación/correlación de parámetros periodontales e IL6.

Se detectaron ciertas relaciones estadísticamente significativas, todas ellas de carácter moderado, en el rango 0,35-0,45 para valores absolutos del coeficiente de correlación de Pearson (r).

6.2.4.1. TABAQUISMO

El test de Mann-Whitney probó que existen diferencias significativas en las distribuciones de valores de IL-6 según el individuo sea o no fumador ($p=0,044$).

Concretamente, la IL-6 se expresó mucho más elevada en el grupo de quienes no fuman (mediana 19,4) frente a los que sí lo hacen (mediana 6,7):

	Tabaco		
	Total	No fumador	Fumador
N	30	30	30
Media	28,1	31,05	8,94
Desviación típica	30,2	31,36	7,64
Mínimo	2,47	3,95	2,47
Máximo	108,7	108,7	19,8
Mediana	17,84	10,39	6,74

Tabla 24. IL-6 según tabaquismo.

Aunque sólo se detectan 4 fumadores entre los pacientes artríticos, fue apropiado aplicar el test de Mann-Whitney para el objetivo propuesto.

6.2.4.2. SANGRADO

El sangrado se correlacionó positivamente ($r=0,423$) y en magnitud moderada con la IL-6. Esta correlación fue estadísticamente significativa ($p=0,020$) y se ilustra a través del siguiente gráfico de dispersión:

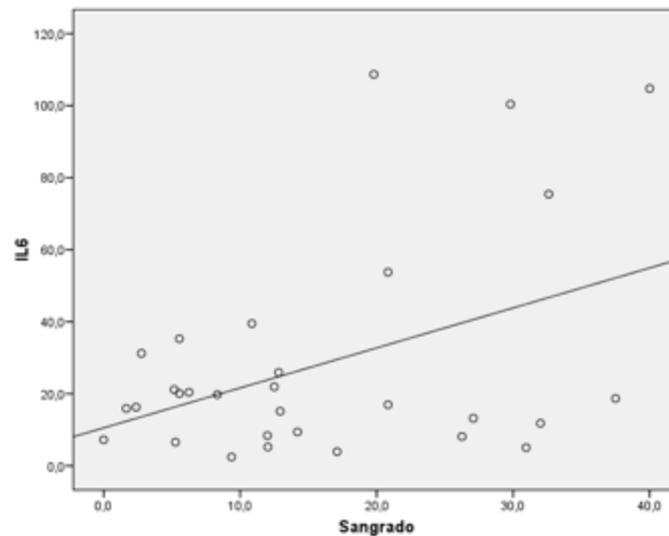


Figura 16. IL-6 según sangrado.

Se percibieron como dos subpoblaciones de sujetos a partir de sangrado superior al 20%: Aquéllos con IL-6 constante en torno a 10 y aquéllos con IL-6 exponencialmente creciente con valores por encima de 50. Ello sugiere la posible existencia de un factor de confusión, un parámetro que esté relacionado simultáneamente con sangrado e IL-6 y esté distorsionando la verdadera correlación entre ellas.

6.2.4.3. STR y STE

La IL-6 se relacionó significativamente con cada uno de estos dos parámetros ($r=-0,426$ y $r=-0,365$, respectivamente con p-valores de 0,019 y 0,048). Obsérvese que el signo del coeficiente de correlación sugería una asociación inversa: A más STR (o STE), menos IL-6.

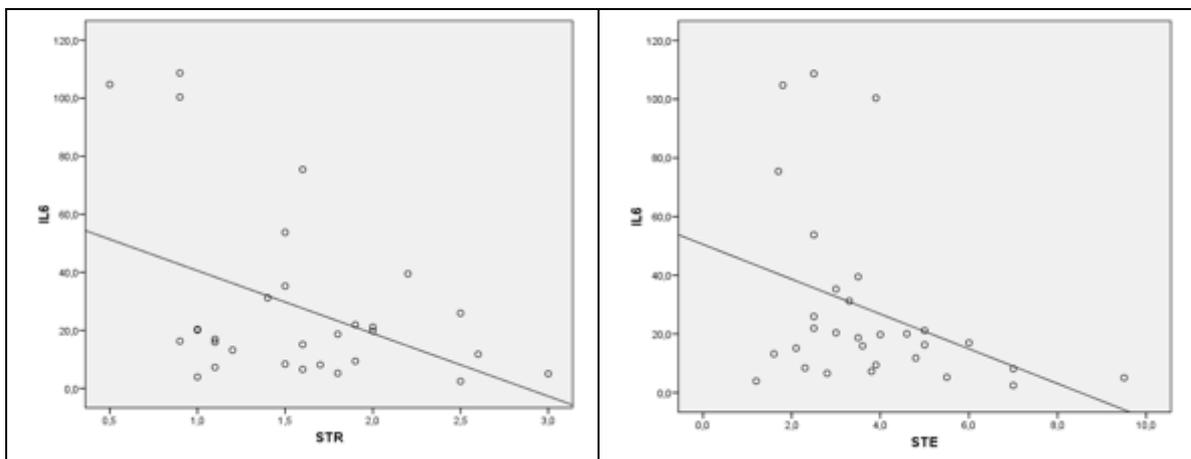


Figura 17. IL-6 según STR y STE.

La relación estaba muy determinada por un subgrupo de individuos con elevados valores de IL-6 a la vez que bajos en los parámetros STR y STE.

6.2.5. Regresión Lineal Múltiple para la IL-6

La selección de variables independientes para el modelo estaba constituida por las que fueron significativas desde el punto de vista univariante, tabaquismo, sangrado, STR y STE.

Se estimó, inicialmente, un modelo completo, obteniéndose el siguiente resultado:

	B	E.T.	B.estanda- rizado	t	Sig.	I.C. 95,0% para B	
						Inferior	Superior
Constante	50,681	15,560		3,257	,003	18,635	82,727
TABACO	,309	15,455	,004	,020	,984	-31,522	32,140
SANGRADO	1,188	,403	,453	2,953	,007**	,359	2,018
STR	-18,621	9,360	-,367	-1,989	,058	-37,898	,656
STE	-3,189	2,924	-,196	-1,091	,286	-9,212	2,834

Tabla 25. Estimación de coeficientes para el modelo de regresión lineal múltiple sobre IL-6.

El tabaquismo y el STE presentaban p-valores por encima de 0,05, resultado diferente al de la aproximación univariante. Se ha demostrado que la eliminación de cualquiera de las dos de este modelo, altera sustancialmente los coeficientes estimados, lo que confirma su rol de elementos confusores.

La ecuación de regresión se escribía:

$$IL-6 = 50,68 + 0,309 \text{ Tabaco} + 1,18 \text{ Sangrado} - 18,6 \text{ STR} - 3,18 \text{ STE}$$

- En primer lugar, el sangrado se seguía evidenciando como el parámetro más explicativo de la IL-6 ($p=0,007$). Un incremento de un punto

porcentual en el sangrado implicaba un aumento de 1,18 unidades de IL-6 y siempre manteniendo fijos el resto de factores (STR, STE, condición de fumador).

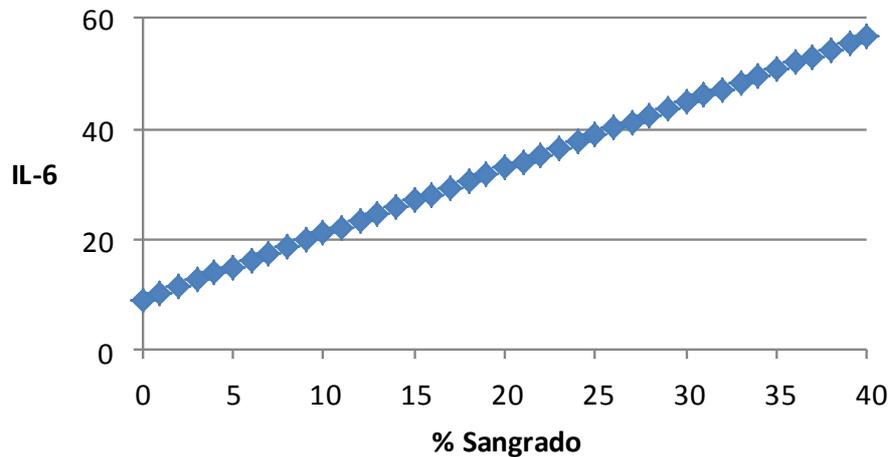


Figura 18. IL-6 según sangrado en no fumadores.

Obsérvese cómo variaba la predicción de IL-6 en función del porcentaje de sangrado para un individuo no fumador (la mayoría) y en la media de STR y STE.

- Al límite de la significancia estadística ($p=0,058$) se encontraba la STR. En este caso, la relación era inversa y suponía una disminución de -18,6 unidades de IL-6 por cada incremento unitario de STR. Esta variación era aplicable siempre y cuando no se alteraran los valores de las otras variables. Análogamente, podía representarse el impacto de variaciones en STR sobre la IL-6 para sujetos no fumadores (la mayoría) y en la media de STE y Sangrado:

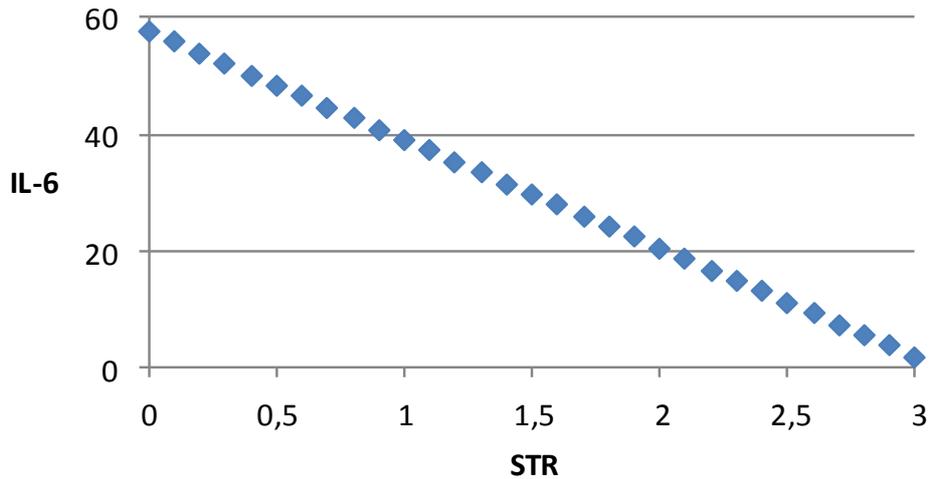


Figura 19. IL-6 según STR en no fumadores.

- ¿Por qué el tabaco dejaba de ser importante y a su vez tenía que permanecer en el modelo? Porque estaba muy relacionado con la STR ($p=0,038$, M-W): Los fumadores tenían un valor significativamente más alto de la STR y de ahí que se obtuviera una relación ‘confundida’ en los tests univariantes. El tabaquismo no influía sobre la IL-6 si se tenía en cuenta ya el valor de la STR.
- El mismo razonamiento era aplicable a la STE, pues exhibía una correlación significativa ($r=0,481$, $p=0,007$) con la STR.

El modelo estimado presentaba un R^2 de 0,418, lo que no permitiría establecer predicciones fiables de IL-6 a partir de los factores independientes, a pesar de que se había demostrado la influencia estadísticamente significativa de los mismos (Aproximadamente un 60% de la variabilidad intrínseca a IL-6 estaba determinada por factores no presentes en el modelo, desconocidos o simplemente tenía una parte errática en su patrón).

7.DISCUSIÓN

La AR es una enfermedad generalizada, poliarticular, crónica, inflamatoria y destructiva, que afecta en torno al 1% de la población, y se caracteriza por causar una reacción autoinmune que produce inflamación sinovial provocando la destrucción del cartílago y del hueso en las articulaciones (2, 19, 30). En ellas se produce dolor, hinchazón y rigidez, lo que compromete su función (30).

La AR no solo produce manifestaciones a nivel de las articulaciones, sino que también puede producirlas fuera de estas. Algunas de esas manifestaciones son sensación de malestar y fatiga, fiebre, pérdida de peso, adenopatías, fenómeno de Raynaud, vasculitis, pleuritis, pericarditis, neuropatías, miopatías o glomerulonefritis entre otras (3, 28).

La cavidad oral no está exenta de estas manifestaciones producidas por la AR. En ella podemos encontrar desde alteraciones en la articulación temporomandibular, xerostomía, que podría formar parte de un síndrome de Sjögren secundario y periodontitis entre otras (3- 8, 10, 11, 116, 118, 119).

En el presente estudio, nos propusimos analizar las manifestaciones bucales más importantes, pero con especial atención a la posible alteración en glándulas salivales y la relación entre la AR y la EP, en base a los numerosos autores que relataban una relación entre ambas patologías basándose en la alteración de los parámetros periodontales (1, 2, 12, 14, 24, 81, 98, 99). Además, algunos estudios publicados proponían una relación entre ambas enfermedades basada en los mismos mecanismos de la inflamación (10, 13, 14, 17, 59). Concretamente, la interleucina- 6 es uno de los mediadores inflamatorios que se cree que puede jugar un papel relevante entre ambas enfermedades (73, 82, 83, 85, 86).

Otra motivación de nuestro trabajo fue estudiar la posible asociación entre la AR y el descenso en tasa de flujo salival, propuesta por diversos autores en la literatura (8, 116, 118, 119).

7.1. CARIES Y AUSENCIAS DENTALES

Aunque en los pacientes con AR han sido estudiadas las lesiones de caries y las ausencias dentales por su estrecha relación con la xerostomía entre otros factores, no hemos encontrado en la literatura muchos estudios donde se haya utilizado el índice CAOD o parámetros similares para determinar objetivamente el alcance de las lesiones.

En cuanto a las ausencias dentales, la mayoría de autores coinciden al concluir que observaron un aumento de estas en los pacientes con AR (2, 11, 12, 102-104, 108). Por ejemplo, Kobayashi y cols.(2), encontraron una mayor pérdida de dientes tras estudiar un extenso grupo de 153 sujetos con AR, otro grupo de 117 con periodontitis que no padecían AR y otros 108 sanos.

En contraposición, hay algunos autores que no encontraron diferencias significativas en cuanto a la presencia de ausencias dentales especialmente en los pacientes con AR (20, 56, 95, 125). Arneberg y cols. (125) no obtuvieron estas diferencias tras estudiar a 125 pacientes con AR, pero no compararon en su estudio con un grupo control, sólo compararon sus resultados con la población general, lo que podría haber producido algún tipo de sesgo en su trabajo.

La caries dental ha sido muy estudiada en pacientes con hiposialia en el síndrome de Sjögren secundario, aunque poco estudiada en los pacientes con AR sin el síndrome. Tan solo hemos encontrado los estudios de Chopra y cols. (126), Zivkovic y cols. (127), y Simonova y cols. (128). Chopra y cols.(126) no encontraron un mayor índice de caries, mientras que si lo hacían Simonova y cols. (127, 128). El estudio de Zivkovic y cols. (127) comparó el número de caries de pacientes con AR tratados con corticoides o sólo con AINEs, observando que presentaban mas caries los tratados con corticoides.

Ziebolz y cols.(129) observaron el CAOD en 66 pacientes con AR, sin embargo, no lo relacionaron con ningún grupo control. Tan solo obtuvieron la media del CAOD, que fue de 16.8 dientes careados, obturados o ausentes.

En nuestro estudio, no encontramos diferencias al comparar los 2 grupos de pacientes con y sin AR. Mientras que el grupo de estudio presentó un índice CAOD de 11,84, el del grupo control fue muy similar (10,56). Por todo ello, podemos considerar que los pacientes con AR en general, no tienen porque presentar una mayor vulnerabilidad a la caries o de sus correspondientes dientes obturados o ausentes (por caries) si no hay otros condicionantes específicos que actúen y puedan favorecerlo. Otra circunstancia sería haber observado pacientes asociados a una hiposialia intensa y progresiva dentro del síndrome de Sjögren donde si que se ha demostrado un aumento muy importante en el número de caries rampantes debido a la falta de los factores de protección que produce la saliva.

7.2 ÍNDICE DE PLACA

La placa dental fue otro de los factores que planteamos en nuestro trabajo. Este, es muy importante a la hora de valorar una adecuada realización de la higiene bucodental por parte del paciente. En la literatura encontramos una discrepancia entre los autores en cuanto a este parámetro. En el presente estudio se observó que la placa dental era un índice importante y se presentaba significativamente más elevada en el grupo de pacientes con artritis, con una media mucho mas alta frente al grupo control.

Nuestros datos en este aspecto están en sintonía con muchos autores que también habían estudiado el tema (20, 48, 56, 74, 83, 108, 130, 131). Pischon y cols. (20) publicaron en 2008 un estudio realizado con 57 pacientes con AR y 52 controles donde al analizar el índice de placa, al igual que nosotros, obtuvieron una media de placa de 0.71 ± 0.46 en el grupo con AR versus a 0.44 ± 0.28 en el grupo control ($p < 0.001$), por lo que sus datos coincidían plenamente con los nuestros. Asimismo, Susanto y cols. (108) también compararon la placa dental en pacientes sanos y pacientes con AR, encontrando un aumento significativo en estos últimos.

Sin embargo, al contrario que en nuestro caso, otros autores no encontraron estas diferencias en la cantidad de placa entre los pacientes con AR y sin AR de sus estudios (12, 50 , 104, 132-134). Hay un autor que incluso observó una disminución de la cantidad de placa y cálculo en su estudio (100).

La variabilidad de resultados en los estudios puede deberse a la diferencia en los índices empleados a la hora de medir la placa dental. Entre los autores que discrepaban con los presentes resultados en este aspecto, algunos

utilizaron el mismo índice que en nuestro caso (50, 83, 104, 134). Otros autores eligieron métodos distintos para valorar la cantidad de placa dental, lo que puede introducir dificultades y sesgos a la hora de comparar estos resultados (12, 100, 131-133). En el presente estudio utilizamos el índice de Sillness y Løe porque no solo valora los puntos con presencia de placa dental, sino que también podíamos valorar la placa de forma cuantitativa, además de ser un índice especialmente recomendado para estudios periodontales (121). También había variabilidad entre los autores a la hora de seleccionar los grupos para el estudio, por ejemplo Biyikoglu y cols. (74), distribuyeron sus pacientes en 3 grupos, uno con pacientes con AR, otro con pacientes con EP y otro con controles que no padecían las enfermedades anteriores (74). Pensamos que al excluir los pacientes periodontales del grupo control era más fácil que no hubiera diferencias entre los pacientes con AR y los controles en cuanto a placa dental. La rigurosidad en la metodología empleada es importante a la hora de poder relacionar los resultados de los diferentes estudios y también de asociarlos con otros parámetros de la enfermedad.

Otro aspecto muy importante es que entre las articulaciones que con mayor frecuencia se encuentran afectadas por la AR están las manos y las muñecas, manifestándose generalmente de forma simétrica, es decir, las 2 articulaciones a ambos lados del cuerpo resultan afectadas. La sintomatología en estas articulaciones puede comenzar de forma repentina o gradual con dolor, rigidez y tumefacción de las articulaciones. Disminuye el movimiento de estas y se produce dolor al utilizarlas, por lo que se producen deficiencias para las actividades cotidianas de la vida como el aseo personal, como abrocharse prendas, atarse los cordones de los zapatos, abrir frascos o para mantener una

correcta higiene oral como el cepillarse los dientes o pasarse la seda dental.

Creemos que este aumento en la cantidad de placa que se encontró en los pacientes estudiados puede deberse a las deficiencias que acumulan los pacientes con AR en sus manos por el tiempo. Risheim y cols, realizaron un estudio en 1992 donde evaluaron las diferencias entre el cepillado manual y el cepillado eléctrico en 14 pacientes con AR concluyendo que el cepillado eléctrico era mas efectivo en estos pacientes debido a la dificultad de realizar un cepillado manual efectivo por parte de estos enfermos (135). En concordancia con este trabajo, recomendamos el uso de este tipo de cepillado para los pacientes con AR para facilitar la higiene dental y el cepillado autónomo.

7.3. SANGRADO AL SONDAJE

EL síntoma del sangrado al sondaje en la encía está relacionado con la presencia de un infiltrado celular inflamatorio. La presencia de este signo clínico en la exploración es indicativa de progresión de enfermedad, sobretodo en exámenes repetidos, aunque su valor predictivo es solo del 30% (49). En nuestro estudio, solo lo realizamos una vez a nuestros pacientes, y no encontramos diferencias significativas entre los grupos para el índice de sangrado.

En la literatura científica hemos observado gran controversia en cuanto a esta variable. Había autores que como nosotros no encontraban diferencias significativas entre el grupo con AR y el grupo control para el índice de

sangrado (12, 75, 104, 108, 131, 133). Torkzaban y cols. (133) valoraron en un estudio reciente las diferencias en el sangrado tras el sondaje entre un grupo de 53 sujetos con AR y otro de 53 sin AR, y obtuvieron un aumento significativo en este solo tras ajustar los modelos de forma estadística, ya que no las encontraban sin dicho ajuste (133).

Gumus y cols. (136), en su estudio en 2013, no solo no encontraron diferencias sino que observaron una disminución en el índice de sangrado entre un grupo de 17 mujeres con AR frente a 13 mujeres controles. Sin embargo, pensamos que el tamaño muestral empleado era insuficiente para poder obtener conclusiones significativas.

Por otro lado, hay autores que observaron un mayor porcentaje en el índice de sangrado en los pacientes con AR frente a los controles (20, 48, 56, 74, 103). Por ejemplo, Biyikoglu y cols. (74) estudiaron 25 sujetos con AR, 25 con EP y 24 controles sanos sin EP. Encontraron diferencias en el sangrado al sondaje entre los pacientes con AR y los controles, pero al excluir los pacientes con EP del grupo control esta diferencia podía estar sesgada.

Hemos observado alguna diferencia en cuanto a la metodología de los estudios. Autores como Mercado y cols. (12), Susanto y cols. (108) y Torkzaban y cols.(133), esperaban 30 segundos tras el sondaje para observar el sangrado al igual que nosotros, pero otros como Pischon y cols. (20) tan solo esperaban 10 segundos o menos para medir este parámetro. También hay que resaltar, a pesar de que coincidíamos con algunos y con otros no, que mientras nosotros valorábamos el sangrado al sondaje en 4 puntos por diente al igual que algunos autores estudiados (20, 133), y como se recomienda por ciertos autores con reconocido prestigio en la materia (49,122). Había estudios que

realizaban la medición del sangrado al sondaje en un número de puntos diferentes (12, 48, 74, 108, 136). En nuestro diseño, decidimos esperar 30 segundos para medir el sangrado al sondaje como la mayoría de autores porque esperar 10 segundos es en ocasiones un tiempo insuficiente para comenzar el sangrado.

7.4. BOLSAS PERIODONTALES

Las bolsas periodontales son la profundización patológica del surco gingival, es decir, una fisura patológica entre la parte interna de la encía (epitelio crevicular) y la superficie del diente, limitada coronalmente por el margen gingival libre y apicalmente por el epitelio de unión. Estas bolsas indican que hay enfermedad activa en los puntos donde miden más de 3 mm. En el presente estudio encontramos diferencias significativas en la media de la profundidad de las bolsas periodontales entre el grupo de estudio y el grupo control, siendo claramente mayores en el grupo de pacientes con AR.

La mayoría de estudios que comparaban la profundidad de las bolsas periodontales entre pacientes con AR y sin ella coinciden con nuestros resultados pues los pacientes con AR presentan una media de profundidad de bolsas periodontales mayor que los controles (20, 56, 74, 95, 103, 134, 136). Abdelsalam y cols. (134) en su estudio de 2011 compararon la profundidad de las bolsas periodontales con un tamaño muestral muy similar al nuestro y encontraron que los pacientes con AR presentaban una media mayor de profundidad de bolsas periodontales, y que esta diferencia era muy

significativa. Además, observaron que había un porcentaje mas elevado de pacientes con una media de bolsas periodontales mayor de 4 mm. en los pacientes con AR.

Sin embargo, aunque la mayoría de autores apoyan esta diferencia, hay algún autor que no encontró estos resultados, como Susanto y cols. (108) que en un estudio reciente, midieron la profundidad de las bolsas periodontales y no encontraron diferencias en la media de los grupos.

En cuanto a la metodología utilizada por los estudios, es bastante similar a la nuestra para este parámetro, aunque había algunas diferencias entre los autores en los puntos valorados en cada diente y en las sondas periodontales utilizadas. Mientras que algunos autores al igual que nosotros valoraban la profundidad de las bolsas periodontales en 6 puntos por cada diente (74, 95, 108, 136), había otros que las valoraban solo en 4 puntos por cada diente (20, 134), e incluso había algunos que no especificaban en sus métodos la forma de realizar esta medición (56). Asimismo, encontramos diferencias en cuanto al tipo de sonda periodontal utilizada en los estudios. Nosotros utilizamos la sonda de la OMS por ser la mas recomendada para realizar índices y estudios epidemiológicos, además de ser menos traumática para el periodonto. Sin embargo, había autores como abdel salam y cols. (134) que utilizaron la sonda de michigan. Pischon y cols. (20) solo especificaban que era manual, susanto y cols. (108) utilizaron una sonda estandarizada con código de colores, gumus y cols. (136), así como otros (74, 95) usaron la sonda de Williams, y otros autores no especificaban el tipo concreto de sonda periodontal utilizada para realizar la medición (20, 56, 108, 134).

En este apartado, no sólo valoramos la media de las bolsas periodontales que presentaban los pacientes, sino que también estudiamos la distribución por tamaño de las mismas. En nuestro estudio encontramos diferencias significativas ($p=0,002$) en el porcentaje medio de bolsas pequeñas (1-3 mm), siendo el porcentaje más alto en el grupo de los controles, casi un 80%, frente a un 65% del grupo con AR. Las bolsas de tamaño medio (4-5 mm) fueron proporcionalmente más abundantes en el grupo de artritis ($p=0,000$), un 30% de todas las bolsas en el grupo con AR frente a tan sólo el 15% en el grupo control. Sin embargo, la proporción de bolsas más profundas era prácticamente similar en ambos grupos ($p=0,828$). Estos datos coincidían con el estudio que Havemose-Poulsen y cols. (75) realizaron entre pacientes con AR y controles sanos en el que encontraron, al igual que nosotros, un porcentaje mucho mayor de bolsas periodontales mayores de 4 mm. en el grupo de AR, aunque con un menor tamaño muestral. Mirrieles y cols. (48) también encontraron un mayor porcentaje de bolsas mayores de 4 mm. y 5 mm. en los pacientes con AR frente a los controles. Sin embargo, pensamos que este dato era poco fiable ya que el autor realizó el estudio separando a pacientes con AR, controles sanos y pacientes con EP, excluyendo de los controles a los que la tenían EP por lo que era de esperar esta diferencia encontrada en la profundidad de las bolsas periodontales.

Mercado y cols. (12), en su estudio de 2001 con 65 pacientes con AR y otros tantos sin ella, también distribuyeron a sus pacientes según grupos de profundidad de bolsas periodontales. La diferencia con nuestro estudio fue que no calcularon el porcentaje de bolsas por tamaños como nosotros, sino que distribuyeron a los pacientes según la máxima profundidad de bolsa encontrada

en al menos 2 puntos de toda la boca. Formaron 4 grupos observando que los pacientes controles se encontraban con mayor frecuencia en grupos de menor profundidad de bolsas periodontales, mientras que los pacientes con AR lo hacían con evidencia en los grupos de mayor profundidad (12).

7.5. PÉRDIDA DE INSERCIÓN CLÍNICA

Otro parámetro clínico periodontal que utilizamos en nuestro estudio fue la pérdida de inserción. Se obtuvo al sumar la profundidad de la bolsa a la recesión gingival, ya que esta expresa la distancia entre la situación original de posición de la encía y el nivel de hueso alveolar remanente, indicando la pérdida de soporte que se ha acumulado de forma total en el diente por el tiempo. En los datos que recogimos, observamos que la media de pérdida de inserción en los sujetos con la patología reumatoide era de 2,45 mm. frente a 2,17 mm. en el grupo control, obteniendo así diferencias que fueron estadísticamente significativas ($p=0,027$).

Al comparar nuestros resultados con los propuestos por otros autores en la literatura, observamos que coincidíamos con la mayoría de estos en que los pacientes con AR tenían una mayor pérdida de inserción clínica que los controles (11, 20, 56, 74, 75, 83, 95, 103, 104, 131- 134, 136). Por ejemplo, Abdelsalam y cols. (134), en su estudio compararon la media de pérdida de inserción clínica de pacientes con AR e individuos sanos con un tamaño muestral similar al nuestro (80 en cada grupo). Encontraron que los pacientes

con AR presentaban una media mayor de pérdida de inserción clínica, y que esta diferencia era significativa.

Por otro lado, también hemos encontrado autores que discrepaban al no encontrar diferencias en la pérdida de inserción clínica entre pacientes con AR y grupo control (108, 137). Por ejemplo, Susanto y cols. (108), en un estudio reciente con 75 individuos con AR y un grupo control formado por 75 individuos sanos, no encontraron diferencias significativas en la media de los grupos al medir la pérdida de inserción clínica. La sistemática a la hora de medir este parámetro es bastante similar a la nuestra, pero en los criterios de inclusión, este autor descarta a los pacientes con menos de 8 dientes en boca porque piensa que debe haber por lo menos una mínima carga inflamatoria asociada periodontitis, y que esta carga inflamatoria disminuye con el número decreciente de los dientes. Nosotros pensamos que es razonable excluir pacientes edéntulos o con pocos dientes porque pueden producir sesgos en las medias, pero nos parece que ha de hacerse con una limitación determinada previamente ya que de igual forma estaríamos excluyendo a los pacientes que han padecido durante mucho tiempo periodontitis mas agresivas.

En la metodología realizada por los autores a la hora de medir la pérdida de inserción clínica hemos encontrado, al igual que para las bolsas periodontales, bastante similitud con nuestro estudio. Aunque había discrepancias con algunos autores en cuanto a los puntos medidos en cada diente (20, 134), en nuestro caso eran 6 al igual que la mayoría (74, 95, 108, 131, 133, 136). Asimismo, también había diferencia entre el tipo de sondas periodontales utilizadas, en nuestro caso era la sonda de la OMS como hemos explicado en el apartado anterior. Sin embargo, hemos encontrado autores que

utilizaron otras sondas como la de Williams, la de michigan, con código de colores y otros que no especificaban el tipo (20, 56, 74, 75, 95, 108, 133, 134, 136). Pensamos que estas diferencias no suponen un sesgo importante ya que dentro de cada estudio los datos se obtuvieron de la misma forma, y aunque podía haber diferencias en los valores entre los estudios, el hecho de que en los distintos estudios se compararan grupos de estudio frente a controles eliminaba estas diferencias en la sistemática. Lo que si que podía introducir un sesgo importante fue el hecho de que en algún estudio como el de Biyikoglu y cols. (74) hubiera 3 grupos, uno de pacientes con AR, otro de pacientes con EP y otro de pacientes sanos sin EP, ya que al comparar los datos clínicos del grupo con AR frente a los controles, en este último se había excluido previamente a los pacientes periodontales y por tanto era de esperar que tuvieran valores mas bajos en estos parámetros clínicos.

No todos los autores que han estudiado la EP en pacientes con AR compararon la media de las bolsas periodontales y la pérdida de inserción entre los pacientes con AR y los controles en sus trabajos. Algunos utilizaron otros parámetros como De Smit y cols. (63), que valoraron si pacientes con AR y controles presentaban periodontitis con el índice DPSI (Índice Holandés de Cribado Periodontal). Encontraron, en sintonía con nosotros, que el grupo con AR presentaba un mayor porcentaje de pacientes con enfermedad periodontal moderada y severa que el grupo control (63).

En 2010, Dissick y cols. (1), publicaron un artículo en el que compararon 69 pacientes con AR y 35 pacientes control, pero que padecían osteoartritis, lo que pensamos que pudo introducir sesgos. Ellos valoraron a los pacientes según las guías clínicas de la Academia Americana de Periodoncia en

pacientes sin periodontitis, periodontitis suave, periodontitis moderada y periodontitis severa. Concluyeron que los pacientes con AR tenían más frecuentemente periodontitis moderada y agresiva.

Marotte y cols. (77) valoraron en 2006 las características periodontales de un grupo de pacientes con AR en función de los criterios radiológicos de Hugoson y Jordan (138) obteniendo una alta asociación entre estas enfermedades. Sin embargo, este estudio carecía de grupo control por lo que pensamos que sus resultados no son concluyentes.

7.6. LA FUNCIÓN SALIVAL EN PACIENTES CON AR

La xerostomía, o sensación subjetiva de sequedad oral, es un hallazgo común en muchos grupos de pacientes como los ancianos, pacientes que toman medicación que produce sequedad de boca o los que padecen ciertas enfermedades autoinmunes, como el síndrome de Sjögren, aunque en realidad muchos pacientes con xerostomía no presentan patología de las glándulas salivales (117). Existen diversos estudios en la literatura que hablan sobre la presencia de xerostomía en individuos que padecen artritis reumatoide (8, 117). En nuestro estudio nos propusimos conocer si esa xerostomía se correlacionaba con una hiposialia real, con una disminución de las tasas de flujo de saliva de forma significativa.

Encontramos diferencias al cuantificar el flujo salival y realizar sialometrías a nuestros pacientes en la saliva en reposo (STR) y en la saliva parotídea estimulada (SPE), ya que sus medias estaban disminuidas de forma

significativa en el grupo con AR frente al grupo control. Sin embargo, no hallamos estas diferencias al comparar la media de saliva total estimulada (STE) de los grupos, ya que en el grupo de pacientes con AR estaba disminuida pero no había una significancia estadística ($P= 0,073$).

En la literatura se ha estudiado ampliamente la hiposialia en los pacientes con AR que presentan un cuadro clínico de síndrome de Sjögren secundario, observándose que hay una disminución importante de flujo salival en estos pacientes por el tiempo según se va destruyendo el parénquima salival secundariamente al infiltrado inflamatorio de las glándulas salivales. A pesar de esto, no hay muchos estudios que hayan investigado esta disminución de las tasas de flujo salival en pacientes con AR pero sin el síndrome asociado.

Al buscar autores que hayan valorado la tasa de STR, tan solo encontramos 3 estudios en los que se realizó esta medición (71, 116, 119). Estos autores coincidían con nosotros en que los pacientes con AR presentaban menos STR que los pacientes sin patología (71, 116, 119). Por ejemplo Moen y cols. (71), midieron la tasa salival en reposo de 50 pacientes con artritis frente a 23 controles con una metodología muy parecida a la nuestra. Observaron que los pacientes con artritis tenían una disminución significativa en la producción salival en reposo.

Zalewska y cols. (116), también encontraron una menor tasa de STR en su estudio, sin embargo, pensamos que sus resultados podrían no ser fiables ya que distribuyó previamente a sus pacientes con AR en 2 grupos, uno con xerostomía y otro sin ella, y encontró diferencias con el grupo de controles solo en el grupo de AR que tenía xerostomía. Creemos que es más fácil encontrar

diferencias en cuanto a la tasa salival con una cohorte de pacientes que ya presenta un síntoma como la xerostomía frente a un grupo que no lo tiene.

Para recoger la saliva hemos encontrado bastantes similitudes en la técnica utilizada con los que nos hemos comparado. Cuando nos comparamos con autores que realizaron estudios con una técnica muy parecida a la nuestra aportaron resultados similares, recogieron la saliva con unas condiciones previas como que los pacientes se hubieran cepillado los dientes, ni hubieran fumado, comido o bebido en un tiempo prudencial antes de la prueba (71, 116, 119, 139). Mientras que Moen y cols. (71) esperaban 1 hora, el resto lo hicimos durante mas tiempo, 90 minutos en el caso de Nagler y cols. (119), y 2 horas en el de Zalewska y cols. (116) y en el presente estudio. Decidimos realizarlo de esta forma para evitar al máximo posible las interferencias en la recogida de saliva por factores añadidos que pudieran de alguna forma producir algún estímulo como recomendaban otros autores (140, 141). Asimismo, siempre realizamos la prueba en una franja horaria entre las 8 y las 10 horas, como se ha recomendado por otros autores (116, 141) para evitar que el ritmo circadiano pudiera alterar o modificar las tasas en dicha recogida. Utilizamos la técnica de la expectoración porque era sencilla de realizar en estudios con un tamaño muestral alto, además de ser la utilizada por la mayoría y estar ampliamente avalada en la literatura (71, 116, 119, 141). Además, al contrario que los otros autores que tomaron las muestras durante 10 o 15 minutos, decidimos tomar las muestras durante 5 minutos como se recomienda en estudios y revisiones sobre el tema (141, 142).

En cuanto a la STE, solo hemos encontrado en la literatura un autor que realizó un estudio similar al nuestro para este parámetro. Sullivan y cols. (120),

estudiaron la disminución de saliva total estimulada de pacientes con AR. Estos, reunieron a 100 pacientes con artritis y midieron la cantidad de saliva que generaban durante 10 minutos masticando chicles de menta. Concluyeron que un tercio de los pacientes estudiados presentaban disminución del flujo salival, de los cuales 14 tenían conjuntamente xeroftalmia. Dado que no incluyeron un grupo control en su estudio es complicado comparar sus resultados con los nuestros, que en este caso no encontramos diferencias significativas. Además, en nuestro estudio se utilizó parafina inerte para que solo hubiera una estimulación mecánica, mientras que ellos usaron chicles con sabor a menta, que estimula gustatoriamente la secreción, lo que en nuestra opinión podría haber alterado los resultados. Asimismo, en vez de realizar la prueba durante 5 minutos como nosotros, ellos lo hicieron durante 10 minutos. Nosotros realizamos la prueba con parafina, durante 5 minutos este tiempo y optamos por descartar la muestra recogida en los 2 primeros minutos previos a la medición como recomiendan diversos autores en esta metodología sobre la materia (141, 142).

En la literatura tan solo un autor había estudiado la saliva parotídea de los pacientes con AR pero sin presentar síndrome de Sjögren. Matthews y cols. (118) midieron la saliva de las glándulas parótida y submandibular en pacientes con artritis reumatoide, en pacientes con esclerosis sistémica y en un grupo de pacientes sin patología sistémica, recogiénola mediante un sistema de aspiración conectado al equipo dental y estimulando su salida con ácido cítrico al 1%. Observaron una disminución del flujo salival en la glándula parótida. Este dato coincide con lo que encontramos en nuestro estudio en cuanto a la disminución de saliva parotídea en pacientes con AR, ya que encontramos

también una tasa de SPE claramente disminuida frente a los controles. Sin embargo, hay algunas diferencias en cuanto a la sistemática en nuestro trabajo. Una de estas diferencias fue el método de recogida con la cápsula de Lashley que utilizamos frente a la succión de la saliva con un tubo de silicona conectado al aspirador que utilizaron ellos. Elegimos la cápsula de Lashley por estar ampliamente documentada y validada en la literatura para la metodología de la recogida de saliva parotídea. Además, tiene la ventaja de no contaminarse la muestra con bacterias, restos de comida, el agente estimulante, etc, y manteniendo la obtención de la saliva de forma pasiva, sin la succión que provoca la aspiración. En cuanto al tiempo de recogida de la muestra, no estaba especificado por estos autores.

Por último en este apartado, otros como Rusell y cols. (8), también han estudiado la hiposialia en los pacientes con AR pero sin realizar sialometrías. Ellos relataron una disminución del flujo salival en el 43% de los pacientes estudiados según los criterios de Fox (8), que consiste en realizar un cuestionario que valora la sintomatología subjetiva de los pacientes, pero sin medir la tasa de flujo salival, lo que en nuestra opinión es un dato menos fiable que realizando mediciones de forma objetiva.

7.7. ANÁLISIS LOGÍSTICO DEL DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS

Una de las cuestiones previas al estudio que nos planteamos era saber si podríamos obtener un modelo que nos explicara el diagnóstico de la enfermedad (AR) a partir de los parámetros periodontales y salivales de los pacientes estudiados. Es decir, como una serie de factores influían en la

probabilidad de ser o no pacientes con AR (variable dependiente). Para ello se realizó un análisis logístico de las variables completas del grupo de pacientes seleccionados aleatoriamente para medir los mediadores de la inflamación.

Obtuvimos que los parámetros que más influían para poder decir que había diagnóstico positivo de artritis, explicando casi un 60% de la probabilidad de tener la enfermedad, eran: la placa bacteriana, las bolsas 1-3 mm., las bolsas de 4-5 mm., la pérdida de inserción y la SPE, obteniendo que la eliminación de cualquiera de estas variables implicaba una alteración excesiva, superior al 15%, del coeficiente estimado del resto. Otros autores como Dissick y cols. encontraron que solo la severidad periodontal, medida en función de las bolsas periodontales, la movilidad y la pérdida radiográfica de hueso, permanecía como determinante de la AR tras ajustar su modelo (1). Sus resultados eran similares a los nuestros a pesar de que en nuestro estudio medimos la severidad de la EP con la profundidad de bolsas y la pérdida de inserción clínica y no realizamos radiografías ni valoramos la movilidad .

El índice de placa era el parámetro más diferenciador de la artritis respecto al grupo de los sanos con un *odds* o riesgo de presentar artritis que se elevaba casi 7 veces. Creemos que este dato podría ir en la línea de las teorías que hablan de las infecciones periodontales como posibles desencadenantes de la AR en pacientes susceptibles (18), ya que se sabe que con el aumento de la placa hay un consecuente aumento de bacterias periodontales, entre las que se encuentran la *porfiromona gingivalis*, que para muchos autores podría desencadenar la AR al tener la capacidad de producir proteínas citrulinadas que inducirían una respuesta inmune al actuar como antígenos en la membrana sinovial de las articulaciones (48, 60, 62- 65).

De igual forma se observó cómo la SPE explicaba de forma significativa la presencia de artritis, sugiriendo que los pacientes presentaban una disminución muy fuerte (68%) en el riesgo por cada unidad incremental de SPE que se tuviera. Este dato podría encaminarnos a pensar que una hiposialia real, con la pérdida consecuente del papel protector de la saliva, favorecería el acúmulo de placa bacteriana y a su vez el crecimiento de bacterias como la *porfiromona gingivalis*.

En cuanto a las bolsas pequeñas y medianas que se presentaron, el riesgo de artritis se elevaba entrono a un 10% para las bolsas pequeñas y a un 12% para las medianas. Lo que estaría en consonancia con el aumento de la placa bacteriana y la disminución de la tasa de flujo salival basal.

Finalmente, la pérdida de inserción también era un parámetro relevante que contribuyó de manera casi significativa a discriminar los pacientes sanos de los que padecían la patología artrítica con un *odds ratio* de 4,38, lo que explicaría el mantenimiento de cierto grado de periodontitis en el tiempo. Otros autores también encontraron mayor probabilidad de padecer AR en pacientes con EP a pesar de que no compararon directamente la pérdida de inserción de sus pacientes sino que los clasificaban según si tenían EP o no y los grados de severidad de esta (1, 143). Deemer y cols. (143) encontraron el doble de posibilidades de padecer AR en sus pacientes periodontales, así como dissick y cols. (1) observaron que cada vez que aumentaba la severidad de la EP, los pacientes tenían 2,06 veces mas probabilidades de tener AR. Esta relación también ha sido estudiada en sentido inverso, es decir, valorando la probabilidad de tener EP padeciendo AR (12, 20). Así como pischon y cols. (20) encontraron una probabilidad aumentada en 8 veces de padecer EP en los

enfermos con AR, Mercado y cols. (12) estimaron que estos pacientes con artritis tenían el doble de posibilidades de tener una pérdida de hueso alveolar moderada o severa. Los resultados publicados por los autores anteriores así como los nuestros, indican que podría existir una asociación importante entre la AR y la EP, y además, esta relación podría ser bidireccional, es decir, la AR influiría a la hora de padecer una EP comenzando por una deficiencia en la higiene dental, pero también la EP y su mantenimiento en el tiempo podría influir en el desarrollo de más lesiones en la AR.

Con la ecuación estimada, pudimos calcular la probabilidad de presentar artritis de cualquier individuo del que se conociera la información periodontal, que aplicada a la muestra actual de nuestro estudio clasificó correctamente al 81,7% de todos los sujetos con un nivel de sensibilidad que se elevó hasta un 83,3%. La especificidad era similar (80%): Cuatro de cada cinco sujetos sanos se podrían clasificar correctamente como no afectados por la enfermedad (AR).

7.8. ESTUDIO DE LA IL-6

La IL-6 es una glicoproteína que tiene múltiples funciones esenciales en la regulación de la inmunidad y de la respuesta inflamatoria. Además, podría ser un mediador clave para el desarrollo de muchas enfermedades inflamatorias de carácter autoinmune crónico entre las que se encuentra la AR (144). La IL-6 actúa como factor de diferenciación de células B, que es un factor soluble derivado de células T que induce la diferenciación de las células B activadas en células productoras de anticuerpos (144). Asimismo, estudios recientes

muestran que la IL-6 podría jugar un papel en la etiopatogenia de la AR al regular la diferenciación y la activación de linfocitos T CD4+ y en la inflamación local y en los síntomas de inflamación sistémica al mediar procesos como la fiebre, malestar general, trastornos del sueño, debilidad muscular y anemia. En pacientes con AR se ha visto que algunos parámetros de laboratorio como la proteína C reactiva, la hipercoagulabilidad e hipoalbuminemia se encuentran elevados (144). La relación entre la IL-6 y la AR es tal, que numerosos estudios apoyan la tesis de que al tratar la AR con inhibidores de la IL-6 se obtiene una disminución de esta en el suero, aunque esta disminución no tiene porque reflejarse en algunos parámetros clínicos de los pacientes (86, 145).

En varios estudios se demostró la elevación de los niveles de IL-6 en pacientes con AR respecto a controles. Incluso, en alguno de ellos encuentran una asociación entre la elevación de este parámetro y la severidad clínica de la artritis. En nuestro estudio se ha podido comprobar un aumento de IL-6 en saliva de los pacientes con AR en relación a los individuos sin AR (145, 146). Ya que la obtención de saliva es mas sencilla y no invasiva, se podrían realizar estudios en el futuro en el sentido de utilizar la medida de este parámetro en saliva como un posible marcador de la enfermedad.

Por otro lado, la IL-6 también se ha relacionado con la EP (83, 147). La EP es una enfermedad inflamatoria crónica que se produce destrucción de los tejidos de soporte del diente al reaccionar las defensas del individuo ante la infección bacteriana que supone la placa subgingival. Hay autores que proponen que la IL-6 y la EP están relacionadas (73, 147, 148). En la misma línea, otros han encontrado mayor producción de IL-6 en el fluido crevicular de pacientes con patología periodontal (149, 150), aunque algunos piensan que

esa producción de citoquinas a nivel local no tiene porque reflejarse en sangre periférica (147, 151). Sin embargo, otros autores no encontraron una relación significativa, aunque si una tendencia, entre la IL-6 en el fluido crevicular de pacientes periodontales e individuos sanos, aunque justificaban que no fuera una relación significativa debido a que los pacientes que estudiaron no presentaban una EP muy severa (83). Asimismo, Costa y cols. (89) observaron una mayor cantidad de IL-6 en pacientes con periodontitis en saliva utilizando una metodología de recogida prácticamente idéntica a la nuestra. En diversos estudios se ha buscado observar si el tratamiento periodontal mejoraba los valores de IL-6, obteniendo resultados positivos en algunos casos (90, 92) y en otros no (152).

La infiltración celular y los mediadores inflamatorios, como la IL-6, que han encontrado numerosos autores en el tejido dañado tanto de la EP como de la AR son muy similares, por eso creemos que es posible que esta citoquina pueda jugar un papel entre estas dos enfermedades (82, 83, 146, 149, 150, 153, 154).

Para estudiar esta asociación, seleccionamos una muestra de nuestra cohorte de pacientes con AR con el objetivo de explicar y predecir la IL-6 en función de los parámetros periodontales y salivales. En una primera aproximación univariante se estudió la relación entre IL-6 y cada uno de dichos parámetros, donde se detectaron ciertas relaciones estadísticamente significativas: tabaquismo, sangrado, STR y STE. Al estimar el modelo completo, el tabaquismo y el STE resultaron no ser significativos pero eliminarlos alteraba sustancialmente los coeficientes estimados, lo que confirmó claramente su papel de elementos confusores.

Encontramos que el sangrado fue el parámetro que mejor explicaba la presencia de IL-6. Un incremento de un punto porcentual en el sangrado implicaba un aumento de 1,18 unidades de IL-6. Por lo que, al igual que Kobayashi y cols. (2) obtuvimos que el sangrado al realizar el sondaje periodontal, que indica la presencia de inflamación local, puede estar relacionado de forma clara con los niveles de IL-6.

En cuanto a la STR, la relación era inversa y suponía una disminución de -18,6 unidades de IL-6 por cada incremento unitario de STR, siempre y cuando no se alteraran los valores de las otras variables. Este dato nos muestra que individuos con más saliva, es decir, con menor afectación de las glándulas salivales por la AR, presentaban menor cantidad de IL-6 en saliva. Esto podría explicar claramente el factor protector a nivel local de la saliva.

Sin embargo, nuestro modelo estimado no permitiría establecer predicciones fiables de IL-6 a partir de los factores independientes, a pesar de que se había demostrado la influencia estadísticamente significativa de los mismos ($R^2 = 0,418$). En este sentido, nuestros datos no eran concluyentes porque había aproximadamente un 60% de la variabilidad intrínseca de la IL-6 que estaba determinada por factores no presentes en el modelo o desconocidos.

8. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con artritis reumatoide no tienen en nuestro estudio un mayor índice CAOD que los pacientes que no presentan la enfermedad.
2. El índice de placa de Sillness y Løe se presentaba claramente aumentado en los pacientes con artritis reumatoide, indicando una franca deficiencia de la higiene bucodental de estos pacientes.
3. El índice de sangrado gingival no presentaba diferencias entre los pacientes con artritis reumatoide y sin ella.
4. Los pacientes con artritis reumatoide presentan mayor profundidad de bolsas periodontales y mayor predominio de bolsas periodontales medianas (4-5mm) que los pacientes sin artritis.
5. Los valores de pérdida de inserción clínica estaban elevados en los pacientes con artritis reumatoide frente al grupo control.
6. Los pacientes con artritis reumatoide presentan una mayor prevalencia de enfermedad periodontal que los pacientes del grupo control.
7. Las tasas de flujo salival en reposo y parotídea (STR y SPE) se encontraban disminuidas en los pacientes con artritis reumatoide, sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto a la tasa de flujo salival estimulada (STE).

8. El factor periodontal que mas explicaba el riesgo de padecer artritis reumatoide en nuestra muestra de pacientes fue la placa bacteriana con un *odds ratio* de 6,77.

9. La interleuquina-6 (IL-6) presentó valores claramente elevados en saliva en los pacientes con AR frente a los pacientes sin artritis.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Dissick A, Redman R, Jones M, Rangan B, Reimold A, Griffiths, et al. Association of Periodontitis With Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study. *J Periodontol.* 2010; 81: 223-30.
2. Kobayashi T, Ito S, Kuroda T, Yamamoto K, Sugita N, Narita I, et al. The interleukin-1 and Fcgamma receptor gene polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol.* 2007; 78: 2311-8.
3. Treister N, Glick M. Rheumatoid arthritis: a review and suggested dental care considerations. *J Am Dent Assoc.* 1999; 130: 689-98.
4. Helenius LM, Tervahartiala P, Helenius I, Al-Sukhun J, Kivisaari L, Suuronen R, et al. Clinical, radiographic and MRI findings of the temporomandibular joint in patients with different rheumatic diseases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 35: 983-9.
5. da Cunha SC, Nogueira RV, Duarte AP, Vasconcelos BC, Almeida Rde A. Analysis of helkimo and craniomandibular indexes for temporomandibular disorder diagnosis on rheumatoid arthritis patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007; 73: 19-26.
6. Kopp S, Alstergren P, Ernestam S, Nordahl S, Bratt J. Interleukin-1beta influences the effect of infliximab on temporomandibular joint pain in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2006; 35: 182-8.
7. Atsü SS, Ayhan-Ardic F. Temporomandibular disorders seen in rheumatology practices: A review. *Rheumatol Int.* 2006; 26: 781-7.
8. Russell SL, Reisine S. Investigation of xerostomia in patients with rheumatoid arthritis. *J Am Dent Assoc.* 1998; 129: 733-9.

9. Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc.* 2003; 134: 61-9
10. Scardina GA, Messina P. Microvascular periodontal alterations: A possible relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2007; 37: 229-35.
11. Kässer UR, Gleissner C, Dehne F, Michel A, Willershausen-Zönnchen B, Bolten WW. Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 2248-51.
12. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol.* 2001; 72: 779-87.
13. Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *J Periodontol.* 2005; 76: 2066-74.
14. de Pablo P, Dietrich T, McAlindon T. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol.* 2008; 35: 70-6.
15. Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgereit F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12: 218.
16. Persson GR. What has ageing to do with periodontal health and disease? *Int Dent J.* 2006; 56: 240-9.
17. Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Dent Res.* 2013; 92: 399-408.
18. Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patiño-Marin N, Rizo-Rodríguez JC, Little JW, Loyola-Rodríguez JP. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid

- arthritis patients. *J Clin Periodontol.* 2009; 36: 1004-10.
19. Culshaw S, McInnes IB, Liew FY. What can the periodontal community learn from the pathophysiology of rheumatoid arthritis? *J Clin Periodontol.* 2011; 38: 106-13.
20. Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gülmez E, Kleber BM, Bernimoulin JP, et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol.* 2008; 79: 979-86.
21. Bessa-Nogueira RV, Vasconcelos BC, Duarte AP, Góes PS, Bezerra TP. Targeted assessment of the temporomandibular joint in patients with rheumatoid arthritis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66: 1804-11.
22. Alstergren P, Ernberg M, Kvarnström M, Kopp S. Interleukin-1beta in synovial fluid from the arthritic temporomandibular joint and its relation to pain, mobility, and anterior open bite. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998; 56: 1059-65.
23. Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med.* 1990; 322: 1277-89.
24. Magalhães R, Stiehl P, Morawietz L, Berek C, Krenn V. Morphological and molecular pathology of the B cell response in synovitis of rheumatoid arthritis. *Virchows Arch.* 2002; 441: 415-27.
25. Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, Taylor JJ. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin Exp Immunol.* 2007; 149: 217-25.
26. Stashenko P, Dewhirst FE, Peros WJ, Kent RL, Ago JM. Synergistic interactions between interleukin 1, tumor necrosis factor, and lymphotoxin in bone resorption. *J Immunol.* 1987; 138: 1464-8.

27. Delantoni A, Spyropoulou E, Chatzigiannis J, Papademitriou P. Sole radiographic expression of rheumatoid arthritis in the temporomandibular joints: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 102: 37-40.
28. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007; 21: 907-27.
29. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31: 315-24.
30. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2001; 358: 903-11.
31. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 2569-81.
32. Farheen K, Agarwal SK. Assessment of disease activity and treatment outcomes in rheumatoid arthritis. *J Manag Care Pharm.* 2011; 17: 9-13.
33. Bykerk VP, Schoels MM. Treatment strategies for early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013; 25: 375-83.
34. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 59: 762-84.
35. Aggarwal R, Liao K, Nair R, Ringold S, Costenbender KH. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis [review]. *Arthritis Rheum.* 2009; 61: 1472–83.

36. Deinzer R, Micheelis W, Granrath N, Hoffmann T. More to learn about: periodontitis- related knowledge and its relationship with periodontal health behaviour. *J Clin Periodontol.* 2009; 36: 756-64.
37. Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, Souza AP, Brito RB, Line SR. Investigation of an IL-2 polymorphism in patients with different levels of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002; 29: 587-91.
38. Sheiham A, Netuveli GS. Periodontal diseases in Europe. *Periodontology* 2000. 2002; 29: 104-21.
39. Brown LJ, Oliver RC, L oe H. Periodontal disease in the US in 1981: prevalence, severity and extent, and role in tooth mortality. *J Periodontol.* 1989; 60: 363-70.
40. Salvi GE, Lindhe J, Lang NP. Examen de los pacientes con enfermedades periodontales. En: Lindhe J, Lang NP, Karring T. *Periodontolog a clínica e implantolog a odontológica.* Buenos Aires, Editorial Panamericana 2009 5^aedici n.
41. Kinane DF, Hart TC. Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003; 14: 430-49.
42. Schaudinn C, Gorur A, Keller D, Sedghizadeh P, Costerton J. Periodontitis: An Archetypical Biofilm Disease. *J Am Dent Assoc.* 2009; 140: 978-86.
43. Faveri M, Figueiredo LC, Duarte PM, Mestnik MJ, Mayer MP, Feres M. Microbiological profile of untreated subjects with localized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2009; 36: 739-49.
44. Papapanou PN. Periodontal diseases. *Epidemiology. Ann Periodontol.* 1996; 1: 1-36.

45. American Academy of Periodontology. World workshop in periodontics 1996. *Ann Periodontol.* 1996; 1: 1-947.
46. Anagnou-Vareltzides A, Diamanti-Kipiotti A, Afentoulidis N, Moraitaki-Tsami A, Lindhe J, et al. A clinical survey of periodontal conditions in Greece. *J Clin Periodontol.* 1996; 23: 758-63.
47. Berthelot JM, Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Joint Bone Spine.* 2010; 77: 537-41.
48. Mirrielees J, Crofford LJ, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson DR, Ebersole JL, et al. Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2010; 37: 1068-74.
49. Kinane DF, Lindhe J, Trombelli L. Periodontitis crónica. En: Lindhe J, Lang NP, Karring T. *Periodontología clínica e implantología odontológica.* Buenos Aires, Editorial Panamericana 2009 5ª edición.
50. 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: 1414-20.
51. Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 2004; 34: 9-21.
52. Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988–1994. *J Periodontol.* 1999; 70: 13-29.
53. Baelum V, Fejerskov O, Manji F. Periodontal diseases in adult Kenyans. *J Clin Periodontol.* 1988; 15: 445-52.
54. Gjermo P. Epidemiology of periodontal diseases in Europe. *J de*

- parodontologie & d'implantologie orale. 1998; 17: 111-21.
55. Pilot T, Barmes DE. An update on periodontal conditions in adults, measured by CPITN. *Int Dent J.* 1987; 37: 169-72.
56. Ranade SB, Doiphode S. Is there a relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis? *J Indian Soc Periodontol.* 2012; 16: 22-7.
57. Otomo-Corgel J, Pucher JJ, Rethman MP, Reynolds MA. State of the science: chronic periodontitis and systemic health. *Evid Based Dent Pract.* 2012; 12: 20-8.
58. Scardina GA, Messina P. Microvascular periodontal alterations: A possible relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2007; 37: 229-35.
59. Bartold PM, Marino V, Cantley M, Haynes DR. Effect of *Porphyromonas gingivalis*-induced inflammation on the development of rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol.* 2010; 37: 405-11.
60. Lappin DF, Apatzidou D, Quirke AM, Oliver-Bell J, Butcher JP, Kinane DF, et al. Influence of periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis* and cigarette smoking on systemic anti-citrullinated peptide antibody titres. *J Clin Periodontol.* 2013; 40: 907-15.
61. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Cannella AC, et al. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol.* 2009; 9: 38-42.

62. Okada M, Kobayashi T, Ito S, Yokoyama T, Abe A, Murasawa A, et al. Periodontal treatment decreases levels of antibodies to *Porphyromonas gingivalis* and citrulline in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol.* 2013; 84: 74-84.
63. Smit MD, Westra J, Vissink A, Doornbos-van der Meer B, Brouwer E, van Winkelhoff AJ. Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional clinical, microbiological and serological study. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14: R222.
64. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 2662-72.
65. Marchant C, Smith MD, Proudman S, Haynes DR, Bartold PM. Effect of *Porphyromonas gingivalis* on citrullination of proteins by macrophages in vitro. *J Periodontol.* 2013; 84: 1272-80.
66. Hitchon CA, Chandad F, Ferucci ED, Willemze A, Ioan-Facsinay A, van der Woude D, et al. Antibodies to *porphyromonas gingivalis* are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. *J Rheumatol.* 2010; 37: 1105-12.
67. 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: 252-61.
68. Thé J, Ebersole JL. Rheumatoid factor from periodontitis patients cross-reacts with epitopes on oral bacteria. *Oral Dis.* 1996; 2: 253-62.

69. Thé J, Ebersole JL. Rheumatoid factor (RF) distribution in periodontal disease. *J Clin Immunol.* 1991; 11: 132-42.
70. Hendler A, Mulli TK, Hughes FJ et al. Involvement of autoimmunity in the pathogenesis of aggressive periodontitis. *J Dent Res.* 2010; 89: 1389-94.
71. 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: 1043-50.
72. 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.
73. Nibali L, Fedele S, D'Aiuto F, Donos N. Interleukin-6 in oral diseases: a review. *Oral Dis.* 2012; 18: 236-43.
74. Biyikoğlu B, Buduneli N, Kardeşler L, Aksu K, Pitkala M, Sorsa T. Gingival crevicular fluid MMP-8 and -13 and TIMP-1 levels in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory periodontal disease. *J Periodontol.* 2009; 80: 1307-14.
75. Havemose-Poulsen A, Sørensen 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: 475-92.
76. Kobayashi T, Murasawa A, Komatsu Y, Yokoyama T, Ishida K, Abe A, et al. Serum cytokine and periodontal profiles in relation to disease activity of rheumatoid arthritis in Japanese adults. *J Periodontol.* 2010; 81: 650-

- 7.
77. Marotte H, Farge P, Gaudin P, Alexandre C, Mougin 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: 905-9.
78. Nilsson M, Kopp S. Gingivitis and periodontitis are related to repeated high levels of circulating tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2008; 79: 1689-96.
79. Segal B, Rhodus NL, Patel K. Tumor necrosis factor (TNF) inhibitor therapy for rheumatoid arthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 106: 778-87.
80. 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: 1645-51.
81. Miranda LA, Islabão AG, Fischer RG, Figueredo CM, Oppermann RV, Gustafsson A. Decreased interleukin-1beta and elastase in the gingival crevicular fluid of individuals undergoing anti-inflammatory treatment for rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2007; 78: 1612-9.
82. Ishida K, Kobayashi T, Ito S, Komatsu Y, Yokoyama T, Okada M, et al. Interleukin-6 gene promoter methylation in rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2012; 83: 917-25.
83. Bozkurt FY, Berker E, Akkuş S, Bulut S. Relationship between interleukin-6 levels in gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with rheumatoid arthritis and adult periodontitis. *J Periodontol.*

- 2000; 71: 1756-60.
84. Hirano T, Ishihara K, Hibi M. Roles of STAT3 in mediating the cell growth, differentiation and survival signals relayed through the IL-6 family of cytokine receptors. *Oncogene*. 2000; 19: 2548-56.
85. Park MC, Lee SW, Choi ST, Park YB, Lee SK. Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2007; 36: 101-6.
86. Patel AM, Moreland MW. Interleukin-6 inhibition for treatment of rheumatoid arthritis: a review of tocilizumab therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2010; 1: 236-78.
87. Barkhordar RA, Hayashi C, Hussain MZ. Detection of interleukin-6 in human dental pulp and periapical lesions. *Endod Dent Traumatol*. 1999; 15: 26-7.
88. Rogers JE, Li F, Coatney DD et al. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* lipopolysaccharide-mediated experimental bone loss model for aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2007; 78: 550-8.
89. Costa PP, Trevisan GL, Macedo GO et al. Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *J Periodontol*. 2010; 81: 384-91.
90. Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H. The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *J Periodontol*. 2010; 81: 1118-23.
91. Ruhl S, Hamberger S, Betz R et al. Salivary proteins and cytokines in drug-induced gingival overgrowth. *J Dent Res*. 2004; 83: 322-6.
92. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of

- intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res.* 2005; 84: 269-73.
93. 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: 911-20.
94. Irwin CR, Myrillas TT. The role of IL-6 in the pathogenesis of periodontal disease. *Oral Dis.* 1998; 4: 43-7.
95. 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: 103-9.
96. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. "Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis". *Ann Intern Med.* 2007; 146: 797-808.
97. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1997; 24: 1477-85.
98. Tolo K, Jorkjend L. Serum antibodies and loss of periodontal bone in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol.* 1990; 17: 288-91.
99. Bonfil JJ, Dillier FL, Mercier P, Reviron D, Foti B, Sambuc R, et al. A "case control" study on the rôle of HLA DR4 in severe periodontitis and rapidly progressive periodontitis. Identification of types and subtypes using molecular biology (PCR.SSO). *J Clin Periodontol.* 1999; 26: 77-84.

100. Sjöstrom L, Laurell L, Hugoson A, Hakansson JP. Periodontal conditions in adults with rheumatoid arthritis. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1989; 17: 234-6.
101. Yavuzyilmaz 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: 89-95.
102. Abou-Raya S, Abou-Raya A, Naim A, Abuelkheir H. Rheumatoid arthritis, periodontal disease and coronary artery disease. *Clin Rheumatol.* 2008; 27: 421-7.
103. Gleissner C, Willershausen B, Kasser U, Bolten WW. The role of risk factors for periodontal disease in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Med Res.* 1998; 3: 387-92.
104. Garib BT, Qaradaxi SS. Temporomandibular joint problems and periodontal condition in rheumatoid arthritis patients in relation to their rheumatologic status. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69: 2971-8.
105. Ribeiro J, Leão A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol.* 2005; 32: 412-6.
106. Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2007; 13: 134-7.
107. 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: 535-40.
108. Susanto H, Nesse W, Kertia N, Soeroso J, Huijser van Reenen Y,

- Hoedemaker E, et al. Prevalence and severity of periodontitis in Indonesian patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2013; 84: 1067-74.
109. Chiappin S, Antonelli G, Gatti R, De Palo EF. Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clin Chim Acta.* 2007; 383: 30-40.
110. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva--a review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13: 197-212.
111. Aps JK, Martens LC. Review: The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic Sci Int.* 2005; 150: 119-31.
112. Blicharz TM, Siqueira WL, Helmerhorst EJ, Oppenheim FG, Wexler PJ, Little FF, et al. Fiber-optic microsphere-based antibody array for the analysis of inflammatory cytokines in saliva. *Anal Chem.* 2009; 81: 2106-14.
113. Streckfus CF, Bigler LR. Saliva as a diagnostic fluid. *Oral Dis.* 2002; 8: 69-76.
114. Pesce MA, Spitalnik SL. Saliva and the clinical pathology laboratory. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1098: 192-9.
115. Témoins S, Chakaki A, Askari A, El-Halaby A, Fitzgerald S, Marcus RE, et al. Identification of oral bacterial DNA in synovial fluid of patients with arthritis with native and failed prosthetic joints. *J Clin Rheumatol.* 2012; 18: 117-21.
116. Zalewska A, Knaś M, Waszkiewicz N, Waszkiel D, Sierakowski S, Zwierz K. Rheumatoid arthritis patients with xerostomia have reduced production of key salivary constituents. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.*

- 2013; 115: 483-90.
117. Guobis Z, Baseviciene N, Paipaliene P, Niedzelskiene I, Januseviciute G. Aspects of xerostomia prevalence and treatment among rheumatic inpatients. *Medicina (Kaunas)*. 2008; 44: 960-8.
118. Matthews RW, Bhoola KD, Rasker JJ, Jayson MI. Salivary secretion and connective tissue disease in man. *Ann Rheum Dis*. 1985; 44: 20-6.
119. Nagler R, Salameh F, Reznick AZ, Livshits V, Nahir AM. Salivary gland involvement in rheumatoid arthritis and its relationship to induced oxidative stress. *Rheumatol*. 2003; 42: 1234-41.
120. Sullivan S, Fernandes L, McFarlane IG, Wojcicka B, Eddleston AL, Doniach D, et al. Impairment of lachrymal and salivary secretion and cellular immune responses to salivary antigens in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1978; 37: 164-7.
121. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*. 1964; 22: 121-35.
122. Ainamo J, Bay I. Periodontal indexes for and in practice. *Tandlaegebladet*. 1976; 80: 149-52.
123. O'Leary T. The periodontal screening examination. *J Periodontol*. 1967; 38: 617-24.
124. Sharma M, Bairy I, Pai K, Satyamoorthy K, Prasad S, Berkovitz B et al. Salivary IL-6 levels in oral leukoplakia with dysplasia and its clinical relevance to tobacco habits and periodontitis. *Clin Oral Investig*. 2011; 15: 705-14.
125. Arneberg P, Bjertness E, Storhaug K, Glennås A, Bjerkhoel F. Remaining

- teeth, oral dryness and dental health habits in middle-aged Norwegian rheumatoid arthritis patients. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1992; 20: 292-6.
126. Chopra M, Jadhav S, Venugopalan A, Hegde V, Chopra A. Salivary immunoglobulin A in rheumatoid arthritis (RA) with focus on dental caries: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol.* 2012; 31: 247-50.
127. Zivković S, Marković D, Petrović S. Caries incidence in rheumatic patients. *Stomatol Glas Srb.* 1989; 36: 239-47.
128. Simonova MV, Grinin VM, Nasonova VA, Robustova TG. Clinical factors essential for dental caries intensity in rheumatic patients. *Stomatologija (Mosk).* 2002; 81: 15-9.
129. 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: 1424-32.
130. Cetinkaya B, Guzeldemir E, Ogus E, Bulut S. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2013; 84: 84-93.
131. Ishi Ede P, Bertolo MB, Rossa C Jr, Kirkwood KL, Onofre MA. Periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis. *Braz Oral Res.* 2008; 22: 72-7.
132. Rajkarnikar J, Thomas BS, Rao SK. Inter-relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2013; 11: 22-6.

133. Torkzaban P, Hjiabadi T, Basiri Z, Poorolajal J. Effect of rheumatoid arthritis on periodontitis: a historical cohort study. *J Periodontal Implant Sci.* 2012; 42: 67-72.
134. Abdelsalam SK, Hashim NT, Elsalamabi EM, Gismalla BG. Periodontal status of rheumatoid arthritis patients in khartoum state. *BMC Res Notes.* 2011; 28: 460.
135. Risheim H, Kjaerheim V, Arneberg P. Improvement of oral hygiene in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Dent Res.* 1992; 100: 172-5.
136. Gümüş P, Buduneli E, Biyikoğlu B, Aksu K, Saraç F, Buduneli N, et al. Gingival crevicular fluid and serum levels of APRIL, BAFF and TNF-alpha in rheumatoid arthritis and osteoporosis patients with periodontal disease. *Arch Oral Biol.* 2013; 58: 1302-8.
137. Farah Vakar F, Syed Afroz A, Ather SA. Evaluation of correlation between periodontitis and rheumatoid arthritis in an Indian population. *J Clin Diag Res.* 2010; 4: 3654-58.
138. Hugoson A, Jordan T. Frequency distribution of individuals aged 20–70 years according to severity of periodontal disease. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1982; 10: 187-92.
139. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Bermejo-Fenoll A. A simple test for salivary gland hypofunction using Oral Schirmer's test. *J Oral Pathol Med.* 2006; 35: 244-8.
140. López-Jornet P. Técnicas Salivales Aplicadas al Diagnóstico de la Patología Oral . En: Bagán JV. *Medicina y Patología Bucal.* Valencia, Medicina Oral S.L. 2013 1ªedición.
141. Navazesh M, Kumar SK; University of Southern California School of

- Dentistry. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc.* 2008; 139: 35S-40S.
142. Falcão DP, da Mota LM, Pires AL, Bezerra AC. Sialometry: aspects of clinical interest. *Rev Bras Reumatol.* 2013; 53: 525-31.
143. 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: 998-1006.
144. Yoshida Y, Tanaka T. Interleukin 6 and rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 698313.
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: 57-67.
146. Bertazzolo N, Punzi L, Stefani MP, Cesaro G, Pianon M, Finco B, et al. Interrelationships between interleukin IL-1, IL-6 and IL-8 in synovial fluid of various arthropathies. *Agents Actions.* 1994; 41: 90-2.
147. Takahashi K, Takashiba S, Nagai A et al. Assessment of interleukin-6 in the pathogenesis of periodontal-disease. *J Periodontol.* 1994; 65: 147-53.
148. Meikle MC, Heath JK, Reynolds JJ. Advances in understanding cell interactions in tissue resorption. Relevance to the pathogenesis of periodontal diseases and a new hypothesis. *J Oral Pathol.* 1986; 15: 239-50.
149. Geivelis M, Turner DW, Pederson ED, Lamberts BL. Measurements of interleukin-6 in gingival crevicular fluid from adults with destructive

- periodontal disease. *J Periodontol.* 1993; 64: 980-3.
150. Reinhardt RA, Masada MP, Kaldahl WB, DuBois LM, Kornman KS, Choi JI, et al. Gingival fluid IL-1 and IL-6 levels in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1993; 20: 225-31.
151. Havemose-Poulsen A, Sørensen LK, Stoltze K, Bendtzen K, Holmstrup P. Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol.* 2005; 76: 2276-85.
152. Yamazaki K, Honda T, Oda T, Ueki-Maruyama K, Nakajima T, Yoshie H, et al. Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 2005; 40: 53-8.
153. Kono Y, Beagley KW, Fujihashi K, McGhee JR, Taga T, Hirano T, et al. Cytokine regulation of localized inflammation. Induction of activated B cells and IL-6-mediated polyclonal IgG and IgA synthesis in inflamed human gingiva. *J Immunol.* 1991; 146: 1812-21.
154. Seymour GJ. Possible mechanisms involved in the immunoregulation of chronic inflammatory periodontal disease. *J Dent Res.* 1987; 66: 2-9.

10. ANEXOS

A/A.: Dr. Francisco Javier Silvestre
Servicio de Estomatología

Vicent Valentín Segura presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset.

CERTIFICA:

Que este comité en su reunión celebrada el día 22 de Diciembre de 2009 ha evaluado y **ha aprobado** las aclaraciones solicitadas del estudio titulado: Estudio de las manifestaciones orales en el paciente con artritis reumatoide.

Proyecto de investigación. Tesis Doctoral
Código Ceic: 85/09

Valencia 8 de Enero de 2010



Fdo.: Vicent Valentín Segura
Presidente CEIC Hospital Universitario Dr. Peset

CS 5/1

PROTOCOLO ESTUDIO SALIVA EN PACIENTES

Medicina oral

Nombre: _____

NºHistoriaUniversidad: _____ Teléfono: _____

Edad: _____ Fecha: _____ Sexo 1)varón 2)mujer: _____

1.- Hábitos:

A.- Tabaco:

Fumador 1) No, 2) Si: Tipo de tabaco: Cantidad diaria:

Exfumador (Años que estuvo fumando):

Exfumador (Años que hace dejó de fumar):

B.- Alcohol:

Bebedor 1) No, 2) Si.: Tipo de alcohol: Cantidad diaria:

Exbebedor (Años que estuvo bebiendo):

Exbebedor (Años que hace dejó de beber):

C.- Higiene:

1. Excelente 2. Buena 3. Mala

Cepillado/día: _____

Pasta dentífrica utilizada: _____

Enjuague utilizado: _____

Seda dental y/o cepillos interproximales: _____

2.- Antecedentes médicos de riesgo:

- Cardiopatías (HTA, angina, infarto, ictus)
- Diabetes Mellitus u otras enfermedades metabólicas
- Enfermedades digestivas
- Enfermedades renales
- Enfermedades hepáticas
- Enfermedades infecciosas
- Inmunodeficiencias y/o inmunosupresión
- Alergias:
- Otros:

3.- Medicación:

Nombre	Dosis	Duración

4.- Exploración de la cavidad oral (no TEMPORALES)

*Lesiones intraorales o radiográficas:

Tipo (diagnóstico):

Localización y tamaño:

Tiempo de evolución

* Prótesis fija/removible: _____ *Otros hallazgos: _____

5.- Índices

A.- Índice CAO: C: _____ A: _____ O: _____

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

B. – Índice Sangrado:

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

Resultado %: _____

C.-Índice Placa:

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

