



Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Trabajo Final de Carrera

ENFERMEDAD PERIODONTAL EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA

Universidad Abierta Interamericana

Autora: Felkar, Selene Aldana

Tutora: Garzón, María Laura

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVO.....	14
MATERIALES Y MÉTODOS	15
DISCUSIÓN.....	18
RESULTADOS	20
CONCLUSIÓN	21
ANEXO	22
CONSENTIMIENTO INFORMADO UAI.....	22
BIBLIOGRAFÍA.....	23

RESUMEN

La enfermedad periodontal (EP) puede contribuir a la patogenia de la artritis reumatoidea (AR). Ambos son desordenes inflamatorios crónicos, que presentan una patogenia en común caracterizada por la destrucción de tejidos articulares y manifestaciones extraarticulares en el caso de la AR y en la EP, tejidos periodontales, tanto el periodonto de protección como el de inserción. Por otro lado, algunos autores relacionan bacterias periodontopatógenas con una mayor producción de anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti -CCP), en pacientes con artritis reumatoidea. **Objetivo:** evaluar la presencia y severidad de periodontitis en pacientes con artritis reumatoidea y su relación con la concentración de anti- CCP, tratamiento, la evolución y la actividad clínica en pacientes con artritis reumatoidea y periodontitis. **Materiales y Métodos:** La participación de los pacientes en el estudio fue voluntaria y todos dieron su consentimiento informado. De un total de 87 pacientes adultos con AR (12 masculinos y 75 femeninos), en estado de remisión o en actividad. Se obtuvo el índice de la actividad de la enfermedad de artritis reumatoide (DAS-28), y se comparó con enfermedad periodontal, para lo cual se midieron los parámetros periodontales (profundidad al sondaje (PS), pérdida de inserción(PS), sangrado al sondaje (SS) en una muestra de 44 pacientes. **Resultados:** En este estudio preliminar, el 43.2% de los pacientes con AR activa alta o moderada (media DAS-28 entre 4.01 a 6.03), presentaron periodontitis mientras que solo el 20% de los pacientes tuvieron periodontitis con AR con baja o leve (media Das-28 2.32 a 2.94). **Conclusiones:** La periodontitis es común en pacientes con AR, en especial en aquellos con actividad alta o moderada. Resaltamos la importancia del control periodontal en pacientes con AR, ya que a pesar del tratamiento antiinflamatorio que reciben están en riesgo de padecer infecciones diseminadas a partir del foco periodontal.

Palabras clave: PERIODONTITIS, ARTRITIS REUMATOIDEA, ARTRITIS ACTIVA, DISEMINACION, SALUD PERIODONTAL

ABSTRACT

Periodontal disease (PD) may contribute to the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). Both are chronic inflammatory disorders that share a common pathogenesis characterized by the destruction of joint tissues and extra-articular manifestations in RA, and periodontal tissues, both the protective and insertional periodontium, in PD. Furthermore, some authors associate periodontopathogenic bacteria with increased production of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in patients with rheumatoid arthritis. **Objective:** To evaluate the presence and severity of periodontitis in patients with rheumatoid arthritis and its relationship with anti-CCP levels, treatment, outcome, and clinical activity in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. **Materials and Methods:** Patient participation in the study was voluntary, and all patients gave informed consent. Of a total of 87 adult patients with RA (12 males and 75 females), in remission or active status. The rheumatoid arthritis disease activity index (DAS-28) was obtained and compared with periodontal disease by measuring periodontal parameters (probing depth (PD), attachment loss (AL), bleeding on probing (BOP) in a sample of 44 patients. **Results:** In this preliminary study, 43.2% of patients with high or moderate active RA (mean DAS-28 between 4.01 and 6.03) presented periodontitis, while only 20% of patients with low or mild RA had periodontitis (mean Das-28 2.32 and 2.94). **Conclusions:** Periodontitis is common in patients with RA, especially in those with high or moderate activity. We emphasize the importance of periodontal control in patients with RA, since despite the anti-inflammatory treatment they receive, they are at risk of suffering from disseminated infections from the periodontal focus.

Keywords: PERIODONTITIS, RHEUMATOID ARTHRITIS, ACTIVE ARTHRITIS, DISSEMINATION, PERIODONTAL HEALTH

INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal (EP) y la artritis reumatoidea (AR) son desordenes autoinmunes inflamatorios crónicos, que presentan una patogenia en común caracterizada por la destrucción de tejidos articulares y manifestaciones extraarticulares en el caso de la AR y en la EP, tejidos periodontales, tanto el periodonto de protección como el de inserción, producción de citoquinas proinflamatorias, reabsorción ósea y una disbiosis de la microbiota de la cavidad bucal (1).

Es de gran interés saber que, las bacterias que forman el biofilm dental que se adhieren a la superficie del diente son las mismas que se encuentran en la sangre y en el líquido sinovial de las articulaciones de los pacientes que sufren AR. Aquellos agentes microbianos son *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia* (2).

La prevalencia de la EP en los Estados Unidos es del 46% de la población de acuerdo al *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) (3). Hay un 10-15% de los pacientes con periodontitis que tienen una forma más agresiva de la enfermedad con pérdida de las piezas dentales que genera un impacto en la calidad de vida de estos pacientes y en el sistema de salud (3). En Argentina, se realizaron dos estudios que observaron una prevalencia de la artritis reumatoidea de 1.97 por mil habitantes siendo de 0.6 para los hombres y de 3.2 para las mujeres. La incidencia de la enfermedad en nuestro país es de 2.4 por 100.000/año (4). Según Luis Bueno, asevera que se encontró un riesgo 13% mayor para la periodontitis relacionada con la AR, con un aumento de las profundidades de sondaje y pérdida de inserción. Su principal órgano afectado es la membrana sinovial que se encuentra presente en las articulaciones diartrodiales, producto de la presencia de citoquinas proinflamatorias y la producción de anticuerpos contra proteínas citrulinadas (anti-CCP) que conducen a la inflamación y la destrucción articular. Las manifestaciones extraarticulares se presentan en el 40% de los pacientes. El compromiso de la cavidad bucal en la evaluación del paciente reumatológico no forma parte de la sistematización de la evaluación clínica y examen físico en consultorios externos, siendo su valoración subestimada. Sin embargo, la asociación entre AR y EP han sido foco de numerosas investigaciones por un factor patogénico en común (5).

A pesar de las diferencias desde el punto de vista etiológico de la AR (autoinmune) y la EP (disbiosis del biofilm microbiano), existen procesos biológicos similares involucrados, como la citrulinación y la respuesta de anticuerpos que desempeñan un papel fundamental en

la disbiosis bacteriana, el cual puede representar un enlace entre estas dos patologías (6-7). La citrulinación de péptidos mediada por la deiminasa peptidilarginina (PAD) es considerado un evento clave en AR. Recientemente, se ha reportado que el patógeno periodontal *P. gingivalis* expresa PAD, puede representar una intersección biológica directa entre la AR y la EP (8-9).

Se realiza la comparación de las variables entre los grupos de pacientes con actividad y remisión de la enfermedad para su análisis estadístico. Es un estudio observacional-descriptivo de corte transversal.

El motivo para realizar este trabajo es identificar precozmente la EP clínica en pacientes con AR principalmente en el subgrupo con actividad moderada-severa, ya que esta asociación nos permitiría una intervención terapéutica precoz en una fase en la que la evolución de la destrucción de tejidos pueda ser prevenida. El propósito es determinar la prevalencia de la EP en una muestra de pacientes con diagnóstico de AR.

Comenzamos con definiciones sobre tejidos que conforman parte del periodonto. El término periodonto quiere decir “peri” alrededor y “odonto” diente, por lo cual se refiere a los tejidos que rodean al diente. Se divide en un periodonto de inserción y protección. El periodonto de inserción está compuesto por tres estructuras que forman una unidad funcional y comparten un mismo origen embriológico: cemento, ligamento y hueso alveolar. Los tres se originan de la capa celular interna del saco dentario, al mismo tiempo que se forma la raíz del diente. El cemento es un tejido conectivo mineralizado, derivado del ectomesénquima del saco que rodea al germen dentario. Cubre a la dentina solo en la porción radicular y su función principal es la de anclar las fibras del ligamento periodontal a la raíz del diente. El ligamento periodontal, es una delgada capa de tejido conectivo fibroso que une la pieza dentaria al hueso alveolar que lo aloja. Sus fibras principales se insertan por un lado en el cemento y por el otro en la lámina cribosa del hueso alveolar. Sus funciones son las de mantener el diente en el alveolo, soportar y resistir las fuerzas de la masticación y como receptor sensorial, función necesaria para una correcta oclusión. El hueso alveolar forma las apófisis alveolares, forma parte de los huesos maxilares superior e inferior, cavidades cónicas elaboradas para mantener las piezas dentarias.

El periodonto de protección se forma por la encía y la unión dentogingival o epitelio de unión. La encía es la mucosa masticatoria que rodea al diente y puede ser dividida en dos porciones, la encía libre que debe su nombre a que no se encuentra unida a la estructura dentaria, por el contrario, está separada de esta por un surco llamado surco gingival y la encía adherida, que está fuertemente unida al hueso alveolar a través de fibras dento-gingivales. Ambas

porciones se encuentran separadas por un surco en el epitelio denominado el surco gingival libre. El epitelio de unión es el epitelio plano estratificado no queratinizado que forma el fondo del surco gingival y que se une a la estructura dentaria por hemidesmosomas, evitando la comunicación entre el medio bucal y los tejidos subyacentes.

El espacio biológico se define al epitelio de unión y el tejido conectivo de inserción a la encía, ambos como la unión dentogingival, desde la base del surco crevicular hasta la cresta del hueso alveolar. Desde el punto de vista clínico, se considera al surco gingival como parte del término. Histológicamente, el epitelio de unión se compone de un epitelio no queratinizado, escamoso y estratificado formado por queratinocitos y no queratinocitos. Cuenta con un mayor grosor en su zona coronal que en la basal donde se efectúa la mitosis. (10)

Diversos autores consideran una medida clínica promedio del espacio biológico de 3 mm. que varía según la individualidad del paciente, entre sus mismos dientes y el biotipo periodontal. El espacio biológico oscila en medidas entre el 0,75 y 4,33 mm. por lo que no estricto. (10)

Según Luis Bueno, asevera que se encontró un riesgo 13% mayor para la periodontitis relacionada con la AR, con un aumento de las profundidades de sondaje y pérdida de inserción.

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada con biofilm disbiótico y caracterizada por destrucción progresiva del aparato de soporte del diente. Sus características primarias incluyen la pérdida de tejido periodontal de soporte manifestándose a través de la pérdida de inserción clínica (PIC) y la reabsorción ósea (RO) evaluada radiográficamente, bolsa patológica y sangrado gingival (SS).

En el año 2017 el Dr. Luis Bueno, director de la especialidad de Periodoncia en la Universidad de la República Oriental del Uruguay, propuso una nueva clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y peri-implantarias para el correcto diagnóstico, establecimiento del pronóstico y direccionamiento del tratamiento de los pacientes. Se divide en varios puntos principales, aquellos son:

- Enfermedades y condiciones periodontales
 - Salud periodontal, enfermedades y gingivales
 - Periodontitis
 - Otras condiciones que afectan el periodonto
- Enfermedades y condiciones peri-implantarias
 - Salud peri-implantaria

- Mucositis peri-implantaria
- Peri-implantitis
- Deficiencias de tejido duro y blando peri-implantar

Sin esclarecer las subclasificaciones de salud periodontal, salud gingival y gingivitis ya que no abarca la temática de la tesina, se procede a resumir las formas de periodontitis de acuerdo a su clasificación más actual del año 2017.

1. Enfermedades Periodontales Necrosantes

- a. Gingivitis Necrosante
- b. Periodontitis Necrosante
- c. Estomatitis Necrosante

2. Periodontitis como Manifestación de Enfermedades Sistémicas

La clasificación de estas condiciones debería ser basada en los parámetros primarios de la enfermedad de acuerdo con los códigos de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la Salud

3. Periodontitis

- a. Estadio: basado en severidad y complejidad del manejo

Estadio I: Periodontitis Inicial

Estadio II: Periodontitis Moderada

Estadio III: Periodontitis Severa con potencial para pérdida dentaria adicional

Estadio IV: Periodontitis Severa con potencial para pérdida de dentición

- b- Extensión y distribución: localizada, generalizada, distribución incisivo-molar

- c- Grados: Evidencia de rápido riesgo de progresión, respuesta anticipada al tratamiento

Grado A: Tasa de progresión lenta

Grado B: Tasa de progresión moderada

Grado C: Tasa de progresión rápida

Ahora, un paciente es diagnosticado clínicamente cuando tiene pérdida de inserción interdental detectable en 2 o más dientes no adyacentes o pérdida de inserción vestibular o lingual/palatino > 3mm con bolsas > 3mm detectables en al menos 2 o más dientes.

Los 4 estadios de la periodontitis son clave para identificar la primera diferencia entre la gingivitis y diferentes gravedades de la enfermedad periodontal. La periodontitis en estadio I se caracteriza por la primera etapa de la pérdida de inserción. El diagnóstico precoz ofrece la

oportunidad de poder intervenir a tiempo. El estadio II es aquella que al realizar un examen clínico periodontal se identifican daños característicos de periodontitis. En el estadio III ya se produjo un significativo daño en el periodonto y la ausencia de piezas dentarias puede ocurrir. Se caracteriza por la presencia de lesiones periodontales profundas que se extienden hasta la porción media de la raíz con la presencia de defectos intraóseos profundos, lesiones de furcaciones, antecedentes periodontales, pérdida dental y presencia de defectos de la cresta alveolar. Por último, en el estadio IV existe alto daño en el soporte periodontal que puede causar pérdida dental que se traduce en la pérdida de la función masticatoria. Esta etapa se caracteriza por lesiones periodontales profundas que se extienden a la porción apical de la raíz y/o historia de pérdida dentarias múltiples. Se complica por la hipermovilidad dental debido a un trauma oclusal secundario y las secuelas de la pérdida de dientes: colapso del contacto oclusal en sectores posteriores.

El vacío en el entendimiento de la susceptibilidad del huésped y la agresión de la enfermedad dio lugar al concepto de "medicina periodontal", que se enfoca en investigar las relaciones existentes entre las enfermedades periodontales y las condiciones médicas generales.

Numerosos trastornos sistémicos y ciertos medicamentos pueden afectar el aparato de inserción periodontal y causar pérdida de inserción periodontal y reabsorción ósea. La mayoría de estos trastornos se deben a mecanismos innatos y otros se asocian a factores ambientales o del estilo de vida. Varios de los trastornos afectan la inflamación periodontal a través de alteraciones en el sistema inmunitario del hospedero en respuesta a la infección periodontal; otros causan defectos en el periodonto, cambios metabólicos en el hospedero que afectan los tejidos del aparato periodontal o por otros mecanismos.

La influencia de los factores de riesgo como la diabetes, la genética, y el tabaquismo pueden aumentar la probabilidad de desarrollar EP. El humo del tabaco tiene la capacidad de destruir los tejidos periodontales, causa disminución de la inserción epitelial y la altura del hueso alveolar junto con la pérdida de piezas dentarias. Está demostrado que fumar cigarrillos predispone a la pérdida del soporte periodontal con el tiempo y la posterior pérdida de la pieza. En los estudios se observa una mayor acumulación de placa bacteriana y cálculo, improbable si es por falta de higiene bucal de los fumadores o una contribución causal de la exposición al tabaco en sí. Aun así, varios estudios confirman que independientemente de la cantidad de placa y otros factores la asociación con un deficiente estado periodontal es verídico.

Del tabaco altera la respuesta inflamatoria del organismo, por lo que se evidencia una mayor producción de citoquinas y enzimas inflamatorias potencialmente destructivas. Los patrones microbianos de la placa bacteriana en pacientes fumadores contiene un perfil más patogénico que la de los no fumadores. La reducción del flujo sanguíneo afecta la respuesta vascular gingival y su capacidad de defensa, finalmente el humo del tabaco disminuye la capacidad de las células del periodonto siendo incapaces de formar nuevo tejido o de responder a la terapia básica periodontal (11).

La periodontitis está relacionada con varias enfermedades no transmisibles (ENT), pruebas respaldan su asociación con la diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva coronaria y enfermedad renal crónica. Existe evidencia que las personas con periodontitis tienen una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular subclínica, se observa disfunción endotelial, rigidez arterial y un espesor mayor de la túnica íntima media carotídea. Se asocian altos niveles de anticuerpos contra patógenos periodontales y un menor grado de remodelación positiva de la placa de ateroma (12).

La diabetes mellitus fue reconocida por muchos años como un importante factor de riesgo para enfermedades periodontales y ha sido asociada con una prevalencia y severidad significativamente mayor de periodontitis. Datos más recientes han confirmado una asociación entre la hiperglicemia crónica y una alta prevalencia de periodontitis severa. Aunque esta evidencia se enfoca particularmente en los efectos de la DM tipo 2, el efecto parece ser similar, aunque menos investigado en la DM tipo 1.

La epidemia mundial actual de DM tipo 2 ha sido bien documentada; datos de la Organización Mundial de la Salud muestran un aumento de la prevalencia de la enfermedad desde 1980 hasta 2014, alcanzando 422 millones de personas diagnosticadas (8% de la población mundial). Además, existen muchos diabéticos no diagnosticados, la prevalencia de estos individuos va en aumento.

La AR es una enfermedad autoinmune caracterizada por inflamación crónica de etiología desconocida que puede afectar a personas de cualquier edad y sexo, aunque su incidencia es mayor en mujeres que en hombres (13).

La periodontitis crónica y la artritis reumatoide (AR) son dos enfermedades inflamatorias crónicas diagnosticadas comúnmente en personas de edad avanzada. Ambas

enfermedades se caracterizan por inflamación crónica, destrucción ósea, daño en el tejido blando, respuesta inmune celular y humoral similar y un fondo genético común. La AR ha sido asociada con la enfermedad periodontal (EP) en el siglo XIX, cuando Benjamin Rosh (un político y físico americano) defendía que “la extracción de todos los dientes era un cura para el reuma”. Esta práctica, común en el siglo XX, concluyó en 1930, cuando se vio que la exodoncia de los dientes no era la solución al tratamiento de la artritis reumatoide. En 1952, la asociación médica americana aclaró que esta práctica no estaba basada en la evidencia y que, por tanto, no debería ser considerada un tratamiento para reducir la severidad o los síntomas de la AR. Como consecuencia a todo esto, se ha planteado la hipótesis de que la EP está asociada con el desarrollo de AR (14).

La producción de anticuerpos anti-proteínas citrulinadas (ACPA) conduce a la inflamación y destrucción de la articulación sinovial patógeno periodontal. Entre las bacterias que intervienen en la enfermedad, se identifica a la *Porphyromonas gingivalis* en la generación de ACPA en pacientes con AR, lo que sugiere una intersección biológica directa entre la EP y la AR (15).

Existen muchas similitudes patológicas e inmunológicas en ambas enfermedades lo que genera la intriga de investigar más sobre aquello. Algunas de ellas son: una mayor infiltración de células inflamatorias e inmunitarias, incluidos neutrófilos, monocitos y T y B linfocitos; aumento de la activación de la vía del ligando (RANK-L) del activador del receptor del factor nuclear kappa B (NF- κ B) inducida por mediadores solubles liberados por las células inmunitarias; con posterior diferenciación y maduración de osteoclastos. Además, la disminución de los niveles de mediadores antiinflamatorios, como la IL-10 y el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) también se informan tanto en la AR como en la EP.

La EP y la AR también conducen a la inflamación sistémica, indicada por el aumento de los niveles de proteína C reactiva (PCR) en el plasma. Hay factores que pueden empeorar la enfermedad, tales como el tabaquismo o los antecedentes genéticos (polimorfismos genéticos) considerados como factores de riesgo (15).

Varios estudios demuestran la conexión entre ambas enfermedades. La inflamación crónica en la cavidad oral, causada por bacterias y la infiltración de leucocitos que resulta en la degradación progresiva del hueso alveolar, parece compartir mecanismos patogénicos con la AR. Estos mecanismos incluyen la acumulación de leucocitos infiltrantes y la liberación de

moléculas inflamatorias y mediadores como prostaglandina E2 (PGE2), factor de necrosis tumoral (TNF)- α , interleucinas (IL)-1 β , -6, -12, -17, -18, -33, factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF), monocitos (M-CSF), receptor activador del ligando del factor nuclear kappa-B (RANKL), metaloproteinasas de matriz (MMP) y óxido nítrico (NO). Específicamente, *Porphyromonas gingivalis*, una bacteria asociada con la periodontitis tiene la singular capacidad de convertir el aminoácido arginina en citrulina, un proceso llamado citrulinación, mediante la producción de peptidilarginina deiminasa. Los autoanticuerpos ACPA, altamente específicos de la AR, reconocen proteínas que contienen citrulina, estableciendo un vínculo (16).

La AR impacta sobre la salud más negativamente que otras enfermedades como la hipertensión o la diabetes. Se caracteriza por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico. Afecta del 0.2 al 1% de la población caucásica, principalmente al grupo etario con mayor capacidad laboral o productiva dentro de la sociedad. El concepto sobre el pronóstico y el tratamiento de la AR ha cambiado notablemente en las dos últimas décadas. La AR es una enfermedad que se diagnostica por un conjunto de criterios clínicos y no existe un marcador específico como en otras enfermedades crónicas tales como la diabetes mellitus, hepatitis, etc. Estos criterios, sin embargo, son de clasificación y no de diagnóstico, nos permiten diferenciar la AR de otras enfermedades reumáticas como la osteoartritis, las espondiloartritis u otras enfermedades del tejido conectivo, pero no son útiles para diferenciar la AR de las poliartritis autolimitadas, como por ejemplo las de origen viral. Por lo tanto, la población de pacientes que cumplen criterios clínicos de AR suele ser sumamente heterogénea y se necesitarían otros marcadores para poder diferenciar estos grupos.

Algunos autores clasificaron la AR en 3 tipos diferentes, de acuerdo a su evolución y a su respuesta al tratamiento. De esta manera, los pacientes identificados en los estudios poblacionales pertenecen al tipo I, con un buen pronóstico y donde la remisión es la regla; pero el desafío es poder diferenciar los pacientes pertenecientes a los grupos II y III tempranamente, utilizando marcadores clínicos que nos permitan actuar de manera convencional o bien agresivamente en las formas severas de la enfermedad. Estos hechos han cambiado el concepto de pronóstico en AR en la última década, considerándola en la actualidad como una enfermedad severa. Los estudios a largo plazo en pacientes con AR demuestran que la mayoría desarrolla una enfermedad progresiva, con severo daño radiológico, deterioro de su capacidad funcional, incapacidad laboral y aumento significativo de la mortalidad. De acuerdo a la información

actual podemos decir que, si bien la artritis reumatoidea no es una enfermedad "mortal", sí debe ser considerada una enfermedad grave, que compromete la calidad de vida del individuo y la vida misma. Las personas afectadas por AR se encuentran por lo general en la etapa más productiva de sus vidas y pareciera existir un corto período de tiempo, desde que la enfermedad comienza para poder revertir esta situación (17).

Los nuevos criterios de clasificación de la AR desarrollados en conjunto por ACR/EULAR en el 2010, se basan en el compromiso articular, FR y/o ACPA, los reactantes de fase aguda y la duración de los síntomas. Una puntuación $\geq 6/10$ es necesaria para la clasificación de un paciente con AR definitiva. Estos criterios, identifican más pacientes con AR en comparación a los criterios ACR '87. Pero fallan en identificar pacientes con artritis simétrica FR (-) con escaso compromiso articular. La AR es una enfermedad heterogénea y con un curso fluctuante. Se han realizado numerosos intentos para encontrar factores pronósticos, a fin de predecir el curso de la enfermedad o la respuesta al tratamiento. El conocimiento de estos permitiría una mejor elección del tratamiento para el paciente individual. La decisión de usar estrategias agresivas debe basarse en el pronóstico de cada paciente en particular. Por todo ello, como el pronóstico depende en gran parte de un tratamiento temprano, el diagnóstico rápido probablemente es el factor pronóstico más importante. Diversos estudios, como el de Houssien, demostraron que la derivación de los pacientes a una consulta reumatológica durante el primer año desde el inicio de la sintomatología mejora su capacidad funcional. No existe ningún parámetro que por sí solo permita estimar el pronóstico de la AR, por lo que se debe recurrir a la combinación de varios de ellos.

Los factores de mal pronóstico en AR temprana son:

1. Factor Reumatoideo (FR) positivo.
2. Sexo femenino.
3. Homocigosidad para subtipos de epitope compartido: la presencia del epitope compartido se asocia con mayor susceptibilidad para la enfermedad. La homocigosidad para el epitope, especialmente para los alelos DR 0401 y 0404 se asoció con mayor severidad en estudios americanos y europeos. Esto no pudo ser confirmado en nuestro país, ya que el único alelo asociado a mayor daño radiológico fue el HLA-DR 1001
4. Actividad inflamatoria elevada: mayor actividad de la enfermedad medida por el número de articulaciones tumefactas (>20) o por medio de índices de actividad compuestos (Disease Activity Score, DAS), se asocian con peor pronóstico. La

persistencia de valores elevados de eritrosedimentación (ERS) y proteína C reactiva (PCR) se asocia con mayor daño estructural.

5. Compromiso igual o mayor de dos grandes articulaciones.
6. Compromiso de articulaciones de las manos.
7. Tiempo de evolución de la artritis al inicio del tratamiento (≥ 3 meses): existe una “ventana de oportunidad” para el tratamiento efectivo de la AR durante estadios tempranos de la enfermedad. Existe asociación entre mayor tiempo de tratamiento con drogas modificadoras de AR (DMAR) y un mejor pronóstico funcional a largo plazo. Los pacientes con un retraso en el inicio de tratamiento con DMAR tienen peor pronóstico funcional en comparación con los pacientes que inician el tratamiento precozmente
8. Detección precoz de erosiones radiológicas: hay evidencia que el daño articular ocurre tempranamente en el curso de la AR. Aproximadamente el 75% de los pacientes con AR temprana tienen erosiones articulares y desarrollan las mismas dentro de los dos primeros años del comienzo de los síntomas. La AR es una enfermedad crónica, cuyos efectos "destructivos" recién se hacen evidentes para el paciente luego de un período de al menos 5 años. Sin embargo, ese proceso comienza lenta y tempranamente desde el inicio de la enfermedad, momento en el cual tendríamos alguna oportunidad de mejorar su pronóstico.
9. Grados elevados de discapacidad.
10. Presencia de manifestaciones extraarticulares
11. Bajo nivel socioeconómico.

Respecto a la epidemiología de la enfermedad en Latinoamérica, las tasas de incidencia y prevalencia varían considerablemente. De acuerdo a un estudio llevado a cabo en diferentes países de América Latina, la prevalencia es cercana al 1%. En un estudio llevado a cabo en México, se observó una prevalencia del 1,6% (rango: 0,7 a 2,8). En Brasil, un estudio estimó una prevalencia de AR de 0,46% y otro entre 0,2% y 1,0%. Otro trabajo realizado en cinco ciudades de Colombia mostró una prevalencia de 0,15%, mientras que en Chile se encontró una prevalencia de 0,46% (IC95%: 0,24 a 0,80). La prevalencia de la AR en la población adulta española es de 0,5-0,8%, hay más de 200.000 pacientes afectados y cada año se diagnostican 20.000 casos nuevos

En Argentina existen escasos datos epidemiológicos provenientes de estudios bien diseñados, aunque realizados en poblaciones muy seleccionadas, los cuales podrían no ser lo suficientemente representativos de la realidad de todo el país (18).

HIPÓTESIS

Los pacientes con AR que se encuentran activos de la enfermedad presentan mayor frecuencia de presentar periodontitis cuando se los compara con pacientes en remisión

OBJETIVO

Evaluar la presencia y severidad de periodontitis en pacientes con artritis reumatoidea y su relación con la concentración de anti-CCP, tratamiento, la evolución y la actividad clínica en pacientes con artritis reumatoidea y periodontitis.

MATERIALES Y MÉTODOS

La participación de los pacientes en el estudio fue voluntaria y todos dieron su consentimiento informado (adjuntar el Anexo I)

La población accesible fue de 30 pacientes de sexo masculino y femenino, adultos con artritis reumatoidea en estado de remisión o en actividad que presenten diferentes estadios y grados de la enfermedad periodontal.

Las variables a medir son edad, género, nacionalidad, medicamentos que tomen, consumo de tabaco, tiempo de evolución de la enfermedad (menor de 3 años, 3 a 5 años o más de 5 años)

Criterios de inclusión

Se incluye pacientes adultos mayores de 21 años con diagnóstico de artritis reumatoidea según criterios de clasificación de *American College of Rheumatology* 2010 ACR/EULAR

Criterios de exclusión

Se excluye pacientes inmunodeprimidos (HIV+), en tratamiento oncológico, mayores de 65 años, y aquellos quienes no firmaron el consentimiento informado

Antes de comenzar con el procedimiento, a cada paciente se le realizó el índice de la actividad de la enfermedad de artritis reumatoidea (DAS-28) para valorar la actividad de su enfermedad. Consiste en realizar varias pruebas que concluyen con un recuento de las articulaciones inflamadas y de las sensibles. Con estos componentes, se calcula el puntaje de DAS-28 que indica la actividad de la enfermedad. Cuanto mayor sea el puntaje, mayor será la actividad de la artritis reumatoidea.

Los valores del DAS-28 se interpretan de la siguiente manera:

- DAS28 <2.6: Remisión
- DAS28 ≥ 2.6 y ≤ 3.2 : Actividad de la enfermedad baja
- DAS28 > 3.2 y ≤ 5.1 : Actividad de la enfermedad moderada
- DAS28 > 5.1 : Actividad de la enfermedad alta

Evaluación clínica

La evaluación clínica consta de un periodontograma simplificado aprobado por la Universidad Abierta Interamericana. Es una manera de registrar, valorar y documentar información detallada sobre la salud periodontal de un paciente. Se realizan 4 valoraciones:

- **Profundidad al sondaje (PS):** se utiliza una sonda periodontal tipo Marquis y se mide la bolsa periodontal desde el margen gingival hasta el fondo de la bolsa. Se mide en las caras distal, vestibular, mesial y palatino/lingual del diente. Se expresa en milímetros.
- **Pérdida de inserción (PI):** se utiliza una sonda periodontal tipos Marquis y se mide desde el límite amelocementario hasta el fondo de la bolsa periodontal. Se mide en las 4 caras del diente expresadas anteriormente. Se expresa en milímetros.
- **Sangrado al sondaje (SS):** presencia de sangrado en el sitio examinado hasta 10 segundos posterior a la exploración.
- **Movilidad (M):** Se utiliza una pinza de algodón con una gasa y se posiciona sobre el diente. Se valora en 3 grados de movilidad.
 - Grado 0: ausencia de movilidad.
 - Grado 1: movilidad leve. Movimiento horizontal de 0.2 hasta 1 mm.
 - Grado 2: movilidad moderada. Movimiento horizontal mayor a 1 mm.
 - Grado 3: movilidad grave. Presencia de desplazamiento intrusivo o vertical.

En profundidad al sondaje, la valoración para caras vestibulares y palatinas/linguales es normal hasta 3 milímetros, si es mayor es patología. Mientras que para las caras proximales es normal hasta 4 milímetros, y si lo supera es patología.

La prevalencia de la pérdida de inserción se clasificó de acuerdo a los criterios del *Annals periodontology* en 1999 (pérdida de inserción total e interproximal). La pérdida de inserción leve en aquellos individuos que tenían una pérdida de inserción entre 1 y 2,9 mm, moderada los que presentaban pérdida de inserción entre 3 y 4,9 mm y severa los que presentaban pérdidas de inserción ≥ 5 mm.

Para la confección de los índices se utilizarán los dientes de Ramfjord, un conjunto específico de dientes desarrollado por el Dr. Sigurd P. Ramfjord. Consisten en los siguientes dientes escritos en sistema doble dígito: 1.6; 2.1; 2.4; 3.6; 4.1; 4.4. En cada diente se examinan cuatro caras (distal, vestibular, mesial y palatino/lingual). Por lo tanto, se registran 24 mediciones para cada paciente.

Muestra de saliva y biopelícula subgingival

La evaluación microbiológica se basa en la recolección de muestras de la bolsa periodontal y de la saliva.

Se le solicitó a cada paciente que se hiciera un enjuague bucal con agua destilada estéril. Luego se realizó un hisopado de carrillos, lengua y paladar con hisopos estériles. Se guardan rotulados

por separado en tubos Eppendorf con solución fisiológica. Los materiales e instrumental utilizados para este estudio fueron esterilizados con nivel priónico como aconseja la Organización Mundial de la Salud (OMS) en autoclave a 134°C durante 18 minutos de meseta, en la Fundación de Ciencia y Salud de CABA supervisado por el personal de trabajo.

Se recolectó biopelícula subgingival de los surcos con conos de papel estandarizados de segunda serie marca MetaBiomed, eligiendo aquellos dientes que dieron mayor profundidad al sondaje, y se colocó la muestra de biofilm subgingival en un tubo Eppendorf con una solución fisiológica estéril a fin de realizar estudios microbiológicos de rutina (Fig. 1).

Con un hisopo estéril se tomó muestra por los tejidos blandos orales y se colocó en otro tubo Eppendorf acondicionado como el anterior, al cual se le realizaron los mismos estudios microbiológicos de rutina que al tubo anterior.

Las muestras se identifican con el nombre del paciente y mencionando el diente al cual se le tomó la muestra.



Fig. 1 Recolección de muestra subgingival

DISCUSIÓN

En el presente estudio se investigó la prevalencia de periodontitis en pacientes con artritis reumatoidea, analizando su asociación con ciertos factores de riesgo y comparando con los distintos grados de DAS-28.

El DAS-28 fue utilizado para determinar la actividad de la artritis reumatoidea. Los valores <2.6 implican AR en remisión, <3.2 baja actividad y >5.1 implica moderada/alta actividad. En este estudio, los pacientes con AR activa moderada/alta o con altos valores de DAS-28 sufren de peores condiciones periodontales (mayor P.S, P.I, SS) que los de baja valores de DAS 28. Nuestros hallazgos coincidieron en parte con los reportados por Tugce Paksoy et al, quienes identificaron altos valores de DAS 28 en pacientes con alta actividad de AR.

A su vez, varios estudios asocian y demuestran indirectamente que los pacientes con AR tienen más pérdidas dentarias y significantes pérdidas de inserción (P.I) en comparación con individuos sanos.

Según un estudio de Brasil realizado por Crisigiovanni et al, las comorbilidades de los pacientes tales como diabetes mellitus e hipotiroidismo son asociadas con la AR que interacciona con la prevalencia de periodontitis. Otro factor de riesgo es el hábito de fumar, ligado a la citrulinación de proteínas y los anti-CCP. Esto refuerza la asociación de comorbilidades con una prevalencia de periodontitis. Por otro lado, investigaciones por Sharma et al, evaluado la salud bucal en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), destacando un deterioro significativo en su higiene bucal. Esto evidencia una clara relación entre las comorbilidades y la salud bucal deteriorada, lo cual repercute en la calidad de vida de los pacientes. Los datos obtenidos refuerzan la idea de la salud bucal como parte del tratamiento reumatológico para evitar consecuencias en la salud oral y también intentar evitar, o al menos, posponer la aparición de la AR.

Por otra parte, estudios demuestran que periodontopatógenos como la *Porphyromonas gingivalis* pueden inducir y exacerbar condiciones similares a artritis. Invade condrocitos humanos e induce un cambio celular, además de aislarse sus anticuerpos en suero y fluido sinovial de pacientes con AR. Según Godoy et al, la *P. gingivalis* produce la enzima peptidil-arginina-deiminasa la que participaría en la generación del péptido citrulinado, implicado en el desarrollo de la respuesta autoinmune de la enfermedad. Un estudio realizado por Al-Katma et al, resalta la importancia del tratamiento de la periodontitis para reducir la actividad de la AR,

lo cual se asoció con reducciones en la velocidad de sedimentación globular y una tendencia hacia una reducción en los títulos de TNF-alfa y DAS, pero no se observó influencia en la presencia de factor reumatoide, niveles de ACPA e interleuquinas (IL-6).

Una limitación del presente estudio es el tamaño muestral, que, si bien permite realizar comparaciones preliminares, requiere ser ampliado para confirmar la significancia estadística de los resultados. A pesar de estas limitaciones, el estudio aporta evidencia preliminar relevante sobre la frecuencia de compromiso periodontal en pacientes con AR en distintos estadios de actividad clínica. Los resultados obtenidos refuerzan la necesidad de profundizar en la investigación de esta asociación mediante estudios prospectivos, de mayor escala y con inclusión de variables inmunológicas, microbiológicas y sociodemográficas.

A futuro, sería relevante complementar estos datos con estudios longitudinales que permitan evaluar la progresión de la EP en pacientes con distintos grados de actividad reumatoidea, así como incorporar pruebas microbiológicas específicas que permitan identificar y cuantificar patógenos clave como *P. gingivalis*, *T. forsythia* y *A. actinomycetemcomitans*.

RESULTADOS

En este estudio preliminar, el 43.2% de los pacientes con AR activa alta o moderada (media DAS-28 entre 4.01 a 6.03), presentaron periodontitis (Fig.1) mientras que solo el 20% de los pacientes tuvieron periodontitis con AR con baja (Fig. 2) (media DAS-28 2.32 a 2.94).



Fig. 1 Prevalencia de enfermedad periodontal en grupo activo

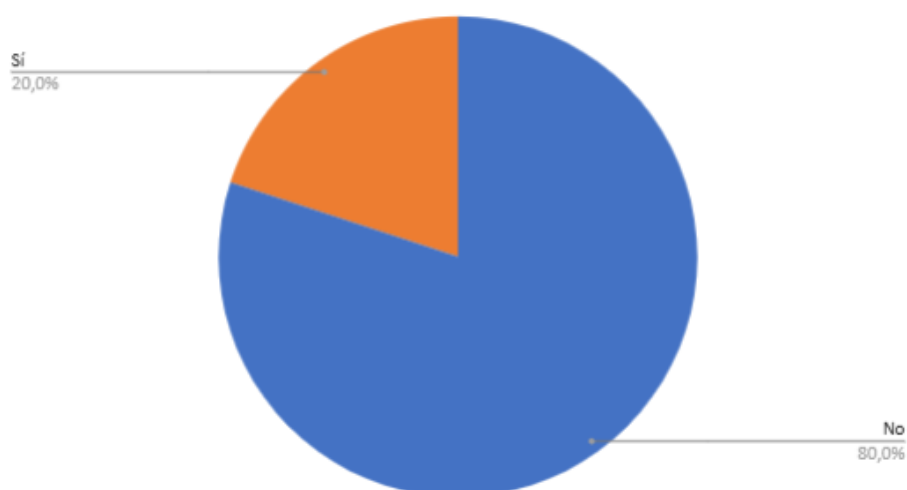


Fig. 2 Prevalencia de enfermedad periodontal en grupo activo bajo

$$p(\text{Fisher}) = 0.001714 \text{ (CHI2 (Yates) = 8.0365; GL= 1 ; } p = 0.0046)$$

Esta investigación fue subsidiada por la Secretaría de Investigación de la Universidad Abierta Interamericana, proyecto bianual PS4:N° 03333 y por la secretaría de investigación de la Universidad de Bs. As.

CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio permiten establecer una asociación significativa entre la actividad clínica de la artritis reumatoidea (AR) y la prevalencia de enfermedad periodontal (EP). Se observó que los pacientes con AR en estado de actividad moderada o alta presentaron con mayor frecuencia periodontitis en comparación con aquellos en remisión o con actividad leve. Esta relación destaca la importancia de considerar al periodonto como un sitio potencial de inflamación crónica que podría contribuir a la perpetuación del estado inflamatorio sistémico en pacientes con AR.

El hallazgo de un porcentaje elevado de pacientes con AR activa que presentan parámetros clínicos periodontales alterados resalta la necesidad de una evaluación odontológica integral dentro del abordaje interdisciplinario de esta enfermedad autoinmune. se recomienda implementar controles periódicos de salud bucal en pacientes con AR, promoviendo la detección precoz y el tratamiento oportuno de la enfermedad periodontal. Esta estrategia podría no solo mejorar la salud oral, sino también contribuir al control sistémico de la AR, reduciendo complicaciones y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

ANEXO

CONSENTIMIENTO INFORMADO UAI

Formulario de consentimiento

A. Propósito y antecedentes

La Universidad Abierta Interamericana estudiará la relación de la artritis reumatoidea en pacientes que se encuentren en actividad o remisión con la enfermedad periodontal. Ud. colaborará con este estudio permitiendo que, con un instrumental estéril odontológico mínimo, se le realice un diagnóstico de su enfermedad periodontal y se tome material para diagnosticar microorganismos. En caso de que se encuentren presentes estos microorganismos, gracias a su aporte y el estudio de expertos se logrará establecer mejores tratamientos en el futuro.

B. Procedimientos que se le aplicarán y condiciones para colaborar

Para participar en este estudio usted no debe haber tomado antibióticos ni antifúngicos en las últimas 72 horas previas, ni haber recibido tratamiento periodontal en los últimos 2 meses.

Para su atención se aplicarán las normas de bioseguridad en vigencia: uso de guantes, barbijo, babero, e instrumental esterilizado y controlado en la Universidad Abierta Interamericana.

Colección de la muestra:

Se tomará una pequeña muestra dentro de su boca con un hisopo estéril, esto no traerá molestia alguna. A partir de este momento los datos obtenidos y las muestras señaladas serán identificadas con un código, por lo cual su identidad será protegida.

C. Riesgos y molestias

Es poco probable que la recolección de índices clínicos y la toma de muestras produzca alguna molestia.

D. Confidencialidad

Su nombre no se expondrá en ningún documento, informe o publicación que resultare de este estudio. Los archivos con sus datos serán guardados con estricta confidencialidad, y sólo los doctores de esta investigación tendrán acceso a la información; por lo cual se usarán códigos de identificación.

E. Beneficios

Se espera que la información obtenida a través de este estudio sea útil para la obtención de un mejor diagnóstico de las enfermedades periodontales, ya que este trabajo permitirá obtener nuevos datos acerca del origen de dichas afecciones.

Esta información puede llevar a importantes avances en el tratamiento de la enfermedad periodontal que podrían colaborar en un tratamiento más efectivo de dicha enfermedad.

F. Consideraciones financieras

Usted no pagará por ninguno de los procedimientos del estudio de la toma de muestras o pruebas de laboratorio asociadas a esta investigación. Tampoco recibirá pago o beneficio financiero.

Si Ud. ha comprendido esta explicación y está de acuerdo en participar en este estudio, Ud. puede firmar a continuación.

Firma

Aclaración

BIBLIOGRAFÍA

1. Nibali; L; et al. A retrospective study on periodontal disease progression in private practice. 2017.
2. Qiao Y; Wang Z; et al. Rheumatoid arthritis risk in periodontitis patients: A systematic review and meta-analysis. 2020.
3. Eke, P; et al. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States. 2015.
4. Salcedo M., Rodriguez G. Compromiso articular en la artritis reumatoidea. Ira ed. Argentina. Cabrera R, editora.; 2010. Capítulo 17; 226-233.
5. Molon RSd; Rossa C; Thurlings R. Linkage of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence and Potential Biological Interactions. International Journal of Molecular Sciences. 2019.
6. Jeong, Y.; Kim, J.W.; You, H.J.; Park, S.J.; Lee, J.; Ju, J.H.; Park, M.S.; Jin, H.; Cho, M.L.; Kwon, B.; et al. Gut Microbial Composition and Function are Altered in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. J. Clin. Med. 2019, 8, 693.
7. Nogueira, A.R.; Shoenfeld, Y. Microbiome and autoimmune diseases: Cause and effect relationship. 2019, 31, 471-474.
8. Romero, V.; Fert-Bober, J.; Nigrovic, P.A.; Darrah, E.; Haque, U.J.; Lee, D.M.; van Eyk, J.; Rosen, A.; Andrade, F. Immune-mediated pore-forming pathways induce cellular hypercitrullination and generate citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis. Sci. Transl. Med. 2013, 5, 209ra150.
9. McGraw, W.T.; Potempa, J.; Farley, D.; Travis, J. Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis*, peptidylarginine deiminase. Infect. Immun. 1999, 67, 3248-3256.
10. Delgado Pichel A., Inarejos Montesinos P., Herrero Climent M. Espacio biológico: Parte I: La inserción diente-encía. Avances en Periodoncia. 2002. 101-108
11. Chaffee BW, Couch ET, Vora MV, Holliday RS. Oral and periodontal implications of tobacco and nicotine products. Periodontol 2000. 2021
12. Sanz M, Marco del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR. D'Aiuto F, Bouchard P, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. J Clin Periodontol. 2020.
13. Ortega, L; Mayorga, I. Evolución a largo plazo de la calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide tratados con terapias biológicas. 2017
14. Ramos-García V, Otero-Rey EM, Blanco-Carrión A. Relación entre enfermedad periodontal y artritis reumatoide. Av Periodon Implantol. 2016
15. Molon RSd, Jr. CR, Thurlings RM. Relación entre periodontitis y artritis reumatoide: evidencia actual y posibles interacciones biológicas. 2019

16. De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. Clin Exp Immunol. 2018
17. Citera G, Marengo MF. Actualización de las guías de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea. 2013
18. Secco A, Alfie V, Espinola N, Bardach A. Epidemiología, uso de recursos y costos de la artritis reumatoidea en Argentina. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2020